AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT

BERLIN IM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WESTEND

DIREKTOR: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet. h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. Kreß

"UNTERSUCHUNGEN AN PATIENTEN UND TIERVERSUCHE ZUR KLÄRUNG DER ÄTIOLOGIE DER EXANTHEMKRANKHEITEN 1958 IN DEUTSCHLAND UND 1960 IN HOLLAND"

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

vorgelegt von

JOHANNES G R E L L
aus BERLIN

1965

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER FREIEN UNIVERSITÄT
BERLIN IM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WESTEND

DIREKTOR: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet. h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. Kreß

"UNTERSUCHUNGEN AN PATIENTEN UND TIERVERSUCHE ZUR KLÄRUNG DER ÄTIOLOGIE DER EXANTHEMKRANKHEITEN 1958 IN DEUTSCHLAND UND 1960 IN HOLLAND"

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

vorgelegt von

JOHANNES G R E L L
aus BERLIN

DEKAN: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

REFERENT: Priv.-Doz. Dr. med. Meta A l e x a n d e r

KORREFERENT: Professor Dr. med. Max S c h w a b

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN.

PROMOVIERT AM: 17. 9. 1965

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

MEINEN TANTEN

DENEN ICH STUDIUM UND AUSBILDUNG VERDANKE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0027

D i s p o s i t i o n

(A) Literaturübersicht

1) Die sogenannte Bläschenkrankheit 1958 in Deutschland

a) Epidemiologie
b) Klinik der Erkrankungen

2) Die Ätiologie der Bläschenkrankheit

a) Erythema infectiosum-Hypothese
b) Virushypothese
c) ECHO-Virus-Hypothese
d) Allergisch-hyperergisches Geschehen

3) Die sogenannte Margarinekrankheit in Holland 1960

a) Die klinischen Erscheinungen der holländischen Erkrankungen
b) Zusammenhang zwischen holländischer Margarinekrankheit und deutscher Bläschenkrankheit im Jahre 1958

4) Die Ätiologie der holländischen Erkrankungen

a) Theorie des Erythem des 9. Tages
b) Delayed Type-Allergie
c) Theorie der Aktivierung durch Streptokokken
d) Toxisch-allergisches Geschehen
e) Allergisches Geschehen
f) Erythema exsudativum multiforme-Theorie

(B) Eigene Untersuchungen

1) Testung von unerhitztem und erhitztem Margarineemulgator an freiwilligen Versuchspersonen, die 1958 an einem "unklaren Exanthem" erkrankt waren

a) Material und Methodik
b) Kasuistik
c) Ergebnisse

2) Fütterungsversuche mit Planta-Margarine bei Meerschweinchen

a) Methodik
b) Ergebnisse

3) Intrakutantest bei sensibilisierten Meerschweinchen

a) Methodik
b) Ergebnisse

4) Intrakutantest an nicht sensibilisierten Meerschweinchen

a) Methodik
b) Ergebnisse

5) Toxizitätsprüfungen an Mäusen

a) Methodik
b) Ergebnisse

6) Intrakutantest an sensibilisierten Kaninchen

a) Methodik
b) Ergebnisse

7) Intrakutantest bei nicht sensibilisierten Kaninchen

a) Methodik
b) Ergebnisse

8) Versuch eines Antigennachweises im Kaninchenserum

(C) Schlußfolgerungen und Zusammenfassung

(D) Literaturverzeichnis

(A) Literaturübersicht

1) Die sogenannte Bläschenkrankheit 1958 in Deutschland

a) Epidemiologie

In den Monaten Juli und August 1958 erkrankten in der Gegend von Kiel etwa 2000 Personen an einem polymorphen Exanthem.

Vom Raume Kiel ausgehend verbreitete sich die exanthematische Krankheit in südlicher Richtung.

So wurden die ersten Erkrankungen (TRUEB, POSCH u. LAFORET) in Schleswig-Holstein, Bremen, Hamburg, Neumünster und in Niedersachsen, beginnend in der Zeit vom 28.9. bis 4.10.1958, gesehen. Besonders stark wurden vom 12.10. bis 18.11.1958 das Land- und Stadtgebiet von Osnabrück betroffen.

In der Folgezeit verbreitete sich die exanthematische Hautkrankheit weiter in südlicher und südwestlicher Richtung, und es wurden Erkrankungen aus der Gegend von Köln, Aachen, Frankfurt a. Main und Wiesbaden beschrieben.

Anfang November 1958 konnte man von einer völligen "Durchseuchung" der Bundesrepublik Deutschland sprechen.

In Westberlin wurden ab 31.10.1958 schlagartig einsetzende Krankheitsfälle verzeichnet, wogegen im Randgebiet von West-

berlin nur vereinzelte Fälle zur Beobachtung kamen. Besonders auffällig war, daß in Ostberlin nur sehr vereinzelt Krankheitsfälle bekannt wurden.

Die Krankheit trat zumeist in Form stark gehäufter Einzelerkrankungen, teilweise jedoch auch als massierte Gruppenerkrankung (Großbetriebe und Fabriken) auf.

Aus den Situationsberichten der nordrhein-westfälischen Gesundheitsämter läßt sich eine Befallsquote von 0,85 %, also rund 1 % der Bevölkerung des Landes Nordrhein-Westfalen, feststellen. Der prozentuale Anteil (SCHIRREN u. RHODE) der Frauen betrug 75 % gegenüber nur 25 % Anteil erkrankter Männer.

Auch andere Autoren (O.GANS, MARCHIONINI u. NASEMANN, SCHREUS) kommen in ihren Analysen zu ähnlichen Ergebnissen.

Bevorzugt befallen wurden die Altersgruppen von 15 - 40 Jahren. Die Alters- und Geschlechtsverteilung von 1388 Erkrankten im Stadtgebiet von Bonn war folgende:

weibliche Erkrankte: 74,5 %; männliche Erkrankte: 25,5 %.

Altersgruppen	Jahre					
	0-2	2-14	14-20	20-30	30-40	ab 40
weiblich	0,2	35,3	23,7	30,5	7,3	3,0
männlich	0,4	23,1	19,1	43,6	11,8	2,0
insgesamt	0,4	26,2	20,2	40,2	10,0	2,3

b) Klinik der Erkrankungen

Die Patienten wurden meist unter der Diagnose Rubeolen oder Erythema infectiosum eingewiesen.

Es bestanden keine deutlichen Prodromalerscheinungen. Ein Teil der Patienten gab eine Rhinitis, Kopfschmerzen, Konjunktivitis, Halsschmerzen o.ä. unspezifische Allgemeinerscheinungen an.

Die Häufigkeit der Prodromalerscheinungen betrug nach M.ALEXANDER:

Rhinitis	51 Pat.	59,3 %
Kopfschmerzen	13 Pat.	15,1 %
Konjunktivitis	13 Pat.	15,1 %
Husten	9 Pat.	10,5 %
trockene Lippen	8 Pat.	9,3 %
Heiserkeit	1 Pat.	1,2 %
Übelkeit	1 Pat.	1,2 %
Meningismus	1 Pat.	1,2 %
Schüttelfrost	1 Pat.	1,2 %
keine Prodromi	37 Pat.	43,0 %

Die meisten Patienten wiesen leicht erhöhte Temperaturen auf.

Die Morphologie des Exanthems wurde von HAENSCH u. BLAICH und auch von GRIMMER ausführlich geschildert. Sie unterscheiden im wesentlichen folgende Exanthemtypen:

1. Scarlatiniformes Exanthem,
2. rubeoliformes Exanthem,
3. morbilliformes Exanthem,
4. hämorrhagisches Exanthem (mit Neigung zur Blasenbildung),
5. erythematöses Exanthem.

Die Morphologie des Exanthems im einzelnen (nach HAENSCH u. BLAICH).

1) Scarlatiniformes Exanthem:

Zahlreiche hirsekorngroße, öfters flach erhabene Stippchen,

die teils follikulär, teils interfollikulär angeordnet waren. Trotz dichten Zusammenstehens konfluierten sie nicht. Die Farbe dieser Hauterscheinungen war hellrot. Das stark juckende Exanthem verschwand in einigen Tagen, ohne morphologische Veränderungen zu hinterlassen.

2) Rubeoliformes Exanthem:

Dieses Exanthem bestand aus meist nicht konfluierenden Efflureszenzen von blaßrosa Farbe, die rundlich erhaben waren und teilweise urticariellen Charakter zeigten. Größenmäßig entsprachen sie Rubeolen. Das Exanthem war stark juckend und oft noch von brennenden Sensationen begleitet. Die Rückbildung setzte im Zentrum ein, so daß eine deutliche rote Randzone hervortrat. Morphologische Veränderungen blieben nach Abklingen der Erscheinungen nicht bestehen. Im Gesicht bestand eine größere Neigung zur Konfluierung. Das Exanthem war hier auch beständiger als die scarlantiniformen Hauterscheinungen, während die Dauer der Erkrankung sonst der unter Nr. 1) geschilderten Zeit entsprach.

3) Morbilliformes Exanthem:

Es handelte sich um rundliche oder polygonale, häufig sehr dichtstehende und auch konfluierende Hautblüten. Dieser Exanthemtyp konnte nicht ohne weiteres als völlig selbständige Erscheinungsform abgegrenzt werden. Man hatte vielmehr den Eindruck, daß diese Erscheinungen aus einem ursprünglich rubeoliformen Typ entstanden wären. Das Exanthem verlor schnell seinen runden Charakter, wurde spritzerförmig und gezackt. Bei den konfluierenden Formen entstanden typische an das Erythema infectiosum erinnernde Hautveränderungen. An einigen Körperstellen (Füßen, Gesäß, besonders aber im Gesicht) entstanden flächenhafte düsterrote Hautverfärbungen. Im Gesicht blieb manchmal das "Kinn-Nasen-Dreieck" frei, was zu einer Schmetterlingsform ("le papillon", STOSS) des Gesichts-

exanthems führte. Häufig war jedoch das Munddreieck auch vom Exanthem befallen. Das oft erwähnte "blühende Aussehen" konnte aber nicht beobachtet werden. Auffällig war eine starke Gedunsenheit und Sukkulenz des Gewebes.

4) Hämorrhagisches Exanthem (mit Neigung zur Blasenbildung):

Aus diesem ursprünglich morbilliformen Typ entwickelte sich mit Befallensein der Palmar- bzw. Plantarflächen der Extremitäten ein rundliches, dichtstehendes, stark verfärbtes Exanthem, das an den Rändern erhaben war. Diese Erscheinungen erinnerten die Autoren stark an ein Erythema exsudativum multiforme. Auffällig war hierbei der hämorrhagische Charakter der Hauterscheinungen.

Bei der Stauung zu einer Blutentnahme trat bei einigen Patienten eine dunkelblaue Verfärbung im Bereich des gesamten Unterarms nach Abnahme der Staubinde auf (M.ALEXANDER).

Das Rumpel-Leede-Zeichen war gleichfalls in einigen Fällen positiv. Von diesem Exanthem ausgehend kam es dann zu einer Blasenbildung, wobei die Bläschen ein- oder mehrkammerig dicht nebeneinander standen, an der Stelle größter Dichte bis Zehnpfennigstückgröße erreichten. Die Begrenzung blieb rundlich, wurde aber oft - der Hautfelderung entsprechend - polygonal.

Besonders die bläschenförmigen Hautveränderungen führten dann mancherorts zu dem in der Tagespresse oft gebrauchten Begriff "Bläschenkrankheit".

Die Abheilung erfolgte ohne sichtbar bleibende Hautveränderungen.

5) Erythematöser Exanthemtyp:

Es handelte sich hierbei um ein Erythem im dermatologischen Sinne, das durch eine diffuse, dunkel gefärbte Rötung ohne son-

stige morphologische Veränderungen gekennzeichnet war. Die Rückbildung der juckenden Hautveränderungen, wobei oft noch "brennende Gefühle" angegeben wurden, erfolgte ohne morphologische Residuen nach einer kleinlammellösen Schuppung.

In 94 % der Fälle sah M.ALEXANDER ein Enanthem, das Mund- und Rachenraum diffus ergriffen hatte. Es trat als fleckig-düsterrote Verfärbung der Schleimhäute, teilweise mit Bläschenbildung und Ausbildung von flachen ulcerösen Veränderungen auf.

NASEMANN u. Mitarb. teilten Beobachtungen über die Lokalisation des Exanthems mit:

"Stets waren Arme und Beine, dann, in der Reihenfolge der Häufigkeit, Stamm, Handrücken, Unterschenkel, Gesicht, Retroauriculärgegend, Handteller und Fußsohlen betroffen".

Besonders exponiert waren Druckstellen, wie sie durch Gürtel und Gummibänder hervorgerufen werden.

Die Angaben über die Ergebnisse von Blutbilduntersuchungen schwanken bei den einzelnen Autoren. Während M.ALEXANDER auf dem Höhepunkt der Erkrankung in fast der Hälfte der Fälle (47,1 %) eine leichte Leukozytose sah, berichten HAENSCH und BLAICH von einer stark ausgeprägten Leukozytose. Übereinstimmend wird aber berichtet, daß bei den Fällen schwererer Erkrankung im Differentialblutbild stets eine Eosinophilie bestand, die sogar in 85 % eine erhebliche Höhe erreichte (15-36 % Eosinophile). Eine Linksverschiebung wurde in 35,8 % der Fälle beschrieben. Die Lymphozytenwerte wiesen eine ziemlich große Schwankungsbreite auf, zeigten aber doch eine deutliche lymphopenische Tendenz.

Elektrophoretische Untersuchungen ergaben in einigen Fällen eine alpha-Globulinvermehrung und eine nach 2 - 3 Wochen folgende gamma-Globulinvermehrung, während die alpha-Globuline wieder Normwerte erreichten. Die Serumeiweißfraktionen zeigten

also zunächst ein einer akuten Entzündung entsprechendes Bild und gingen dann in eine wie zum Beispiel bei Immunisierungsvorgängen typische Reaktionslage über.

In Nasen-Rachenabstrichen war das häufige Vorkommen von alphahämolysierenden Streptokokken bemerkenswert.

Serologische Untersuchungen wurden von M.ALEXANDER angestellt.

Das Verhalten der Antistreptolysin-Reaktion geht aus der folgenden Aufstellung hervor:

Titerhöhe in ASE/ml Serum	Zahl der Patienten	Prozent
50	6	12,5
100	13	27,1
200	14	29,2
400	6	12,5
800	2	4,1
Titeranstieg	7	14,6

Zum Ausschluß eines bei der infektiösen Mononukleose vorkommenden Exanthems wurde die Paul-Bunnellsche-Reaktion angestellt, die jedoch in allen Fällen negativ verlief. Bei einem Teil der Patienten wurde auch die Komplementbindungsreaktion auf Grippe bestimmt, ohne signifikant positive Befunde zu ergeben.

Therapeutisch stellten sich nach TRÜB und POSCH folgende Indikationen als wichtigstes Behandlungsprinzip:

Die Bekämpfung des Juckreizes
Beeinflussung der lokalen Effloreszenzen
Die Unterstützung der Herz- und Kreislauffunktion

Die Linderung des Juckreizes wurde durch Gabe von Antihistaminika versucht. Kalziumgaben zeigten keinen wesentlichen Er-

folg. Eine entscheidende Verkürzung der Krankheitsdauer konnte durch keine dieser Maßnahmen beobachtet werden. Die Lokalbehandlung der Hauterscheinungen gestaltete sich nach dermatologischen Gesichtspunkten. Es wurden Zinkschüttelmixturen etc. verwandt. Die Stützung der Herz- und Kreislauffunktion erfolgte nach allgemeinen Gesichtspunkten.

Bei schweren Fällen, vor allem bei Patienten, die deutliche Blasenbildung mit haemorrhoragischen Einschlag aufwiesen, die starke Blutbildveränderungen und das Auftreten von Ödemen zeigten, wurden auch Cortisonderivate angewandt. Unter dieser Steroidtherapie trat rasch eine Besserung der Krankheitserscheinungen ein.

2) Die Ätiologie der Exanthemkrankheit

Erhebliche Schwierigkeiten traten bei der Erklärung der Ätiologie der Exanthemkrankheit auf, was auch in der Vielfalt der Bezeichnungen zum Ausdruck kommt: "Bläschenkrankheit", "Osnabrücker Krankheit", "Erythema infectiosum", "Megalerythema epidemicum", "Exanthema infectiosum variabile", "infektiöses polymorphes Erythem". Die Polymorphie der Hauterscheinungen stellte bei der Zuordnung der Erkrankung zu einem bestimmten Krankheitsbild eine große Schwierigkeit dar. Ein Großteil der Autoren postulierte eine Virusätiologie, die von einigen (SCHREUS; GRIMMER; TRÜB, POSCH u. LAFORET; PROPPE; KUNZFELD; PASCHKE) als Erythema infectiosum bezeichnet wurde.

Die Schwierigkeiten zur Erklärung wurden noch erheblich vergrößert durch eine z.T. großzügige Anwendung des Namens Erythema infectiosum. Hauterscheinungen, bei denen z.B. SCHREUS schreibt, daß sie an die "Bläschenkrankheit", an Masern, Rubeolen, Urticaria, allergische Ekzeme, Lichen ruber, Lupus erythematodes acutus und Erythema exsudativum multiforme erinnerten, glaubt er dennoch, dem Krankheitsbild des Erythema infectiosum unterordnen zu können.

An anderer Stelle (HERMANS) wird dazu geäußert:

"..., daß die Gefahr, auf Irrwege zu geraten, wohl gerade sehr

groß wird, wenn man sich nicht an die bestehenden klassischen Beschreibungen einer Krankheit hält und allerlei Unterschiede, die eigentlich nicht dazu gehören, doch ohne weiteres darin verarbeitet."

Andere Autoren sprachen zunächst nur von einer exanthematischen Infektionskrankheit (MARCHIONINI u. NASEMANN), glaubten aber stark an eine Virusätiologie.

Über Virusanzüchtungsversuche und serologische Untersuchungen berichten SCHREUS und HEINICH; SCHIRREN und B.ROHDE; B.ROHDE und LENNARTZ; NASEMANN und WOLF; MUNK; MÜLLER und COLLI; ENDERS-RUCKLE, HEITE und SIEGERT. Von einigen dieser Forscher wurden ECHO-Viren (enteric cytopathogenetic human orphans) nachgewiesen und als ursächliches pathogenes Agens betrachtet. Nur von wenigen Autoren (ENDERS-RUCKLE, M.ALEXANDER) wurde eine allergische-hyperergische Ätiologie erwogen, wobei jedoch über den Verbreitungsmodus des Agens keinerlei konkrete Angaben gemacht werden konnten. Wegen der raschen Ausbreitung der Erkrankung wurde ein evtl. Faktor in weit verbreiteten Nahrungsmitteln angenommen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Krankheit als Erythema infectiosum, ECHO-Viruserkrankung, Erkrankung an einem noch unbekannten, nicht näher zu identifizierenden Virus und als allergisch-hyperergische Reaktion betrachtet wurde.

a) Erythema-infectiosum-Hypothese

Das Erythema infectiosum, auch Megalerythema epidemicum, 5. Krankheit, Ringelröteln genannt, stellt eine seit Ende des 19. Jahrhunderts wohldefinierte Infektionskrankheit dar. 1889 zuerst von TSCHAMER in Graz als eine von den Rubeolen verschiedene Erkrankung - sogenannte "örtliche Röteln" - beschrieben - er faßt es aber noch als eine Rubeolen-Variante auf - wird dieses Krankheitsbild in der Folgezeit wiederholt

in der Literatur erwähnt.

ESCHERICH (1894) trennt die Erkrankung deutlich von den Rubeolen ab.

STICKER (1899) gibt auf Grund einer Gießener Epidemie eine klare Charakterisierung und prägt auch die Bezeichnung "Erythema infectiosum". Er erkannte als Erster, daß es sich hier um eine völlig selbständige Erkrankung handelte.

TRIPKE (1904) findet bei einer Koblenzer Epidemie, bei der er 60 - 70 Fälle sah, den Namen "Megalerythema epidemicum" zutreffender.

Andere Berichte über Epidemien lassen sich bis in die neueste Zeit hinein finden. (1951/52 BOUCHARD u. PIERRE)

Klinik des Erythema infectiosum:
Das Maximum der Erkrankungen liegt im Alter von 6 - 14 Jahren, wobei keine besondere Disposition eines Geschlechtes für das Exanthem besteht.

In der jahreszeitlichen Verteilung der Epidemien von Erythema infectiosum sind deutliche Gipfel in der warmen Jahreszeit zu erkennen. Eine Winterepidemie ist allerdings von TOBLER auch beschrieben worden, so daß eine völlige jahreszeitliche Abhängigkeit nicht zu bestehen scheint.

Die offensichtliche Kontagiosität, die hinsichtlich der Ätiologie einen übertragbaren Erreger vermuten läßt, wird schon von den ersten Beobachtern mitgeteilt. Man denkt hierbei, da nie ein bakterieller Erreger gefunden wurde, an ein Virus. Eine experimentelle Übertragung der Erkrankung gelang bisher jedoch nur in wenigen Fällen.

In letzter Zeit (1956) glückte aber die Anzüchtung des Erregers (WERNER u. Mitarb., HENLE).

Die Inkubationszeit liegt zwischen 6 und 14 Tagen.

Ohne eigentliche Prodromi, nur evtl. Mattigkeit, allgemeines Unbehagen, Kopfschmerzen oder Appetitlosigkeit, die 1 - 2 Tage vor dem Einsetzen des Exanthems auftreten, fängt die Krankheit an. Das Exanthem beginnt wohl immer zuerst im Gesicht. Auf den Wangen erscheinen kleine leicht erhabene Flecke, die sich rasch vergrößern und in eine intensive flächenhafte konfluierende Rötung übergehen. Das Kinn-Nasen-Dreieck wird dabei ausgespart und das Exanthem bekommt eine charakteristische Schmetterlingsfigur ("le papillon"). Die befallene Gesichtshaut ist geschwollen und verursacht Brennen und Spannungsgefühle. Die zunächst intensiv rote Farbe geht dann in einen bläulich-lividen Farbton über.

Nach ein bis zwei Tagen werden unter Bevorzugung der Streckseiten die Extremitäten befallen. Der Ausschlag erstreckt sich dann auch auf Schulter- und Glutäalgegend, Finger, Handflächen und Zehen bleiben frei. Das Exanthem der Extremitäten besteht zunächst aus kleinen papulösen blaßroten Flecken, die schnell wachsen und in größere, unregelmäßige, manchmal fast quaddelähnliche Herde konfluieren. Diese Herde blassen nun vom Zentrum her ab und gehen in eine livid -violette bis gelbliche Farbtönung über und sinken dort etwas ein, wogegen sich die Ränder zu polyzyklischen frischroten Figuren weiter entwickeln. Es kommt zu der für das Krankheitsbild typischen girlanden- oder landkartenförmigen Zeichnung. Am Stamm fehlt das Exanthem vielfach völlig, manchmal tritt im weiteren Verlauf eine nur schwache Beteiligung auf.

Die Dauer der Erkrankung beträgt in der Regel 6 - 10 Tage. Der Ausschlag verblaßt in der Reihenfolge des Auftretens wieder. Eine an verschiedenen Tagen wechselnde Intensität der Hauterscheinungen wird oft beschrieben. Die Erkrankung hinterläßt nach einem komplikationslosen, afebrilen Verlauf üblicherweise keinerlei Schuppung oder Pigmentierung.

Diesem bekannten und wohldefinierten Krankheitsbild ist die Pandemie 1958 in Westdeutschland gegenüberzustellen.

Es fallen hierbei hauptsächlich folgende Unterschiede auf:

1) Die Erkrankung 1958 befiel zu einem großen Prozentsatz erwachsene Personen (s. Altersverteilung Seite 2), was vom klassischen Erythema infectiosum mit seiner deutlichen Disposition des Kindesalters nicht bekannt ist.

2) Ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei der Erkrankung 1958. Eine Geschlechtsdisposition ist vom Erythema infectiosum nicht bekannt.

3) Das Exanthem erinnerte in seiner Polymorphie nur zum Teil an das typische Bild des Erythema infectiosum, das sich ja durch eine von der Umgebung scharf abgesetzte schmetterlingsförmige Rötung von Nase und Wangen bei perioraler Blässe und girlanden- oder figurenbildende Hauterscheinungen an den Streckseiten der Arme und Beine kennzeichnet.

   Während der 1958er Epidemie traten gleichviel scarlatiniforme, rubeoliforme, morbilliforme und erythematöse Bilder auf.

4) Der Befall von Kinn- und Mundpartie entspricht nicht dem vom Erythema infectiosum her bekannten Bild (nur TOBLER beschrieb einmal eine Erythema-infectiosum-Epidemie, wobei auch das Kinn betroffen war).

5) Beim Erythema infectiosum wurde nie ein Exanthem der Handteller und nur äußerst selten der Fußflächen beschrieben. Bei der Erkrankungswelle 1958 waren die Hand- und Fußflächen fast immer beteiligt.

6) Brennen und Spannungsgefühle der Gesichtshaut sind beim Erythema infectiosum durch ein geringes lokales Ödem bedingt. Ein quälender Juckreiz im Bereich des Stammes und der Extremitäten wird nie beschrieben, wogegen der Juckreiz zu einer der häufigsten und unangenehmsten Erschei-

nungen der sogenannten Bläschenkrankheit zählt.

7) Als weitere vom bekannten Bild des Erythema infectiosum abweichende Tatsachen seien nur noch die große geographische Ausbreitung und die hohe Erkrankungsziffer erwähnt.

b) Virus-Hypothese

Verschiedene Virus-Laboratorien in der Bundesrepublik Deutschland bemühten sich um Klärung der Ätiologie der 1958 aufgetretenen exanthematischen Hautkrankheit.

Es wurden aus Stuhlproben, Rachenabstrichen, Bläscheninhalt und Venenblut von Patienten mit einem Exanthem nahezu 30 Virusstämme isoliert (ROHDE u. LENNARTZ).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse von drei dieser Arbeitsgruppen zusammengestellt:

Virologische Befunde bei den Exanthempatienten 1958
(nach ROHDE u. LENNARTZ)

	Marburg	München	Düsseldorf
Zahl der untersuchten Patienten	15	?	25
Patienten mit Virusbefund	9	?	?
Zahl der isolierten Virusstämme	13	7	8
Virustypen	ECHO 5 (4x) ECHO 10 (1x) ECHO 12 (2x) Rest ?	ECHO 4	ECHO 9 (Subtyp)
infektiöses Material	Stuhl Rachenabstr.	Stuhl Blaseninh. Blut Rachenspülw.	Stuhl Rachenabstr
Antikörper-Reaktion	bei der Hälfte der Patienten		bei 32 % der Patienten

Virologische Untersuchungen von Rachenspülwasser, Stuhl, Blut,

Cantharidenblaseninhalt, teilweise auch Liquor, die Frau Dr. EGGERT vom Landesmedizinaluntersuchungsamt Berlin 1958 freundlicherweise bei Patienten der I. Med. Klinik der Freien Universität Berlin durchführte, verliefen durchweg negativ; es ließ sich in keinem Falle ein cytopathogenes Agens nachweisen. Auch ROHDE u. LENNARTZ konnten bei Verarbeitung von 40 Rachenabstrichen, 110 Stuhl- und 50 Vollblutproben nur einmal Cox-Sackie B 2 und einmal ECHO 11 nachweisen.

c) ECHO-Virus-Hypothese

Verschiedene Autoren nehmen an, daß die Epidemie durch die von ihnen isolierten ECHO-Viren hervorgerufen wurde (ENDERS-RUCKLE, HEITE u. SIEGERT, MÜLLER u. COLLI). MÜLLER u. COLLI schlagen daher den Namen ECHO-Exanthem für die Erkrankung vor. Ungeklärt blieb jedoch, daß mindestens 5 Typen von ECHO-Viren zur Erklärung eines Krankheitsbildes herangezogen wurden (Typ 4, 6, 9, 14 und 16).

Außerdem ist bekannt, daß ECHO-Viren ubiquitär im Stuhl auftreten und u.U. als Symbionten nicht in jedem Falle, in dem sie gefunden werden, als die betreffende Krankheit auslösende Erreger anzusehen sind.

Die widersprechenden virologischen Befunde sind nicht geeignet, die Virusätiologie dieser Erkrankung zu beweisen.

d) Es entstand, da der starke Juckreiz und die in einzelnen Fällen beobachtete Eosinophilie auffällig erschienen, der Verdacht, daß es sich bei der Erkrankung um ein allergisch-hyperergisches Geschehen handelte. So wurde ein evtl. Nahrungsmittelfaktor (z.B. ein neuer Milchkonservierungsstoff) als mögliches Agens in Erwägung gezogen. Trotz genauer und gezielter anamnestischer Befragung der Patienten konnte aber kein derartiger Stoff eruiert werden (GRIMMER u. JOSEPH, ALEXANDER, SCHREUS).

Irgendwelche immunoallergische Proben sind von keinem Autor durchgeführt worden.

Diese eigentümliche Bläschenkrankheit verschwand Ende 1958 spontan und geriet bald in Vergessenheit.

Erst im Jahre 1959 sah man wieder vereinzelte Fälle in Niedersachsen und Berlin, denen aber keine sonderliche Aufmerksamkeit mehr gewidmet wurde.

Internationales Interesse wurde erst im Jahre 1960 wieder wach, als in Holland eine sogenannte Margarine-Krankheit ausbrach.

3. Die sogenannte Margarine-Krankheit in Holland

Am 22. August 1960 wurde in Rotterdam festgestellt, daß am vergangenen Wochenende mehrere Personen mit einer einander ähnelnden exanthematischen Krankheit in die poliklinische Behandlung gekommen und z.T. auch stationär aufgenommen worden waren.

Von praktizierenden Hautärzten wurden ebenfalls ähnliche Krankheitsbilder an die Abteilung für ansteckende Krankheiten gemeldet.

Die meisten dieser Ärzte vermuteten eine Virus-Erkrankung. Von HUISMANN, DOEGLAS, BUREMA und HERMANS wurden insgesamt 40 Patienten an diesem Tage untersucht. Den Autoren fiel folgendes auf:

1) Verschiedene Patienten mit denselben Prodromi gehörten zu einer Familie. Sie waren binnen kurzer Zeit hintereinander krank geworden.
2) Die Fälle kamen im ganzen Stadtgebiet vor.
3) Die Patienten gehörten verschiedenen Altersstufen an. Der Anteil der Frauen war größer (ca. 10 %).

4) Die Hautveränderungen waren toxischer Art. Es fiel allgemein eine starke Übereinstimmung zur sogenannten "Bläschenkrankheit", die 1958 in Deutschland geherrscht hatte, auf.

5) Auskünfte von Dermatologen außerhalb Rotterdams ergaben, daß dort ähnliche Krankheitsfälle vorkamen.

a) Die klinischen Erscheinungen der holländischen Erkrankung

Die Hauterscheinungen breiteten sich nach Auftreten der ersten Krankheitszeichen rasch über den gesamten Körper aus. Eigentliche Prodromi bestanden bis auf ein gelegentliches Unwohlsein, "Fiebrigkeit", oder hin und wieder Halsschmerzen, nicht.

Die "Erscheinungen" entstanden meist im Gesicht, am Hals oder an den Händen und breiteten sich dann weiter nach proximal aus. Die primären Effloreszenzen bestanden aus ungefähr 0,5 - 1 cm großen hellroten, gelegentlich auch dunkelroten erythematösen Flecken, die nach einiger Zeit einen deutlichen urticariellen Charakter bekamen, wobei um die Flecke herum oft ein heller Hof entstand. Oft bestand heftiges Jucken, aber es gab auch Patienten mit schwachem oder auch keinem Juckreiz. Diese Veränderungen - auch als kleinfleckiges Exanthem bezeichnet - heilten ohne zurückbleibende Erscheinungen wieder ab.

Bei einigen Personen war ein heftigerer Verlauf zu beobachten. Die Flecke wurden größer und zeigten eine starke Neigung zur Konfluenz.

Diese Reihenfolge trat hauptsächlich bei Patienten auf, die an Rumpf und Gliedmaßen dicht gesäte Maculae hatten, bei denen nach einiger Zeit das Zentrum verblaßte und eine ringförmige Läsion entstand.

Im Gesicht entwickelte sich eine diffuse Rötung. Oft wurde hierbei auch eine ödematöse Schwellung, wobei hauptsächlich die Lid

und Lippenregion hervortrat, beobachtet.

Sehr oft waren die Handflächen und Fußsohlen blau-rot oder blau-violett verfärbt und geschwollen. Bei noch stärkeren Erscheinungsformen des Exantnems bildete sich ein generalisiertes, konfluierendes großfleckiges Exanthem aus. Es entstanden Maculae von tiefvioletter Färbung, wobei Blasen vorkamen, die an ein Erythema exsudativum multiforme denken ließen.

Es entwickelten sich also konzentrische Läsionen mit einem tiefvioletten Zentrum und einem weißen Saum, um den sich ein erythematöser Rand befand. Weniger häufig zeigten sich auch Erscheinungen von Gefäßschäden. Das Rumpel-Leede'sche Zeichen war in diesen Fällen positiv. Eine stärkere Betêiligung der Mundschleimhaut war bei einem großen Teil der Patienten zu beobachten. Es bildeten sich erythematöse Papeln des weichen Gaumens, Schwellungen des Zahnfleisches und urticarielle Maculae der Wangenschleimhaut, sehr häufig auch Aphten der Lippenschleimhaut. Einige Beobachter bezeichneten diese Erscheinungen deshalb auch als Steven-Johnson-Syndrom.

Bei den leichteren Verlaufsformen der Krankheit wurde Fieber bis 39° C gemessen. Die Haut fühlte sich warm an, es bestand ein brennendes Gefühl.

Bei Patienten mit ernsteren Hauterscheinungen wurden Temperaturen bis 41° C gemessen. Es traten Bewußtseinsstörungen und somnolente Zustände auf. Außer dem allgemeinen Krankheitsgefühl bestanden vielfach Gelenkschmerzen. Die Patienten mit ausgebreiteten Schädigungen im Mundhöhlenbereich klagten gelegentlich über leichte Dyspnoe, Sprechstörungen und Beschwerden beim Schlucken.

Bei einigen Schwerkranken wurden Schocksymptome mit Blutdruckdepression und sekundärer Oligurie beobachtet.

Im Blutbild sah man bei den schwereren Verläufen eine erhebliche Leukozytose, immer bestand eine Eosinophilie (5 - 30 %). In einigen Fällen verstarben Patienten, die an dieser Krankheit litten. Die Autopsie ergab jedoch noch andere Fakten, die für den letalen Ausgang verantwortlich sein könnten, so daß die Margarine-Krankheit als Todesursache nicht klar festgestellt werden konnte.

Die therapeutischen Bemühungen erschöpften sich in den üblichen Maßnahmen (Gaben von Antihistaminika, Kalzium-Injektionen, in schwereren Fällen auch Applikation von Corticosteroiden). Bei Schockzuständen wurde mit i.v.-Infusionen und gleichfalls mit Steroidhormonen therapiert.

Die Krankheitserscheinungen klangen in der Regel in wenigen Tagen ab. Bleibende Hautveränderungen wurden nicht beobachtet.

Hatte man zunächst noch keine Erklärung für die Ursache dieser Erkrankungen, so entstand bald ein gezielter Verdacht, als ein 11jähriger Junge in Rotterdam die Vermutung äußerte, die Krankheit könne mit dem Genuß einer bestimmten Margarinesorte zusammenhängen. Diese Margarine - Handelsname "Planta" - war in einer neuen Zusammensetzung - zu erkennen an einem roten Aufdruck der Verpackung - in den Handel gekommen.

Umfragen bei den erkrankten Personen ergaben, daß ein Großteil diese Margarinesorte konsumierte. Das Bild rundete sich ab, als bekannt wurde, daß auch andere vom gleichen Konzern hergestellte Margarinesorten diesen Stoff enthielten. Aus den Unterlagen des Herstellers der Margarine über das Absatzgebiet und den Umsatz der neuen Sorte konnte schon ein ungefährer Zusammenhang zwischen der exanthematischen Erkrankung und dem Margarinekonsum gesehen werden.

Der Fabrikant mußte die Abgabe der Margarine stoppen und noch im Handel befindliche Pakete zurücknehmen.

b) Zusammenhang zwischen holländischer Margarinekrankheit und deutscher Bläschenkrankheit im Jahre 1958

Rückblickend auf die in der Bundesrepublik und Westberlin beobachtete exanthematische Hautkrankheit im Jahre 1958 sah man jetzt auffällige klinische Übereinstimmungen beider Erkrankungsserien.

Es wurden genaue Analysen der Beziehungen beider Krankheitsausbrüche angestellt.

Hierbei ergab sich, daß vom Juli - November 1958 in Deutschland eine Margarinesorte mit dem gleichen Zusatz, einem Emulgator (ME 18), der das lästige Spritzen des Fettes in der heißen Pfanne verhindern sollte, im Handel war.

Die erste dieser Margarinesendungen wurde Ende Juli in Kiel ausgeliefert und SCHIRREN sah Ende Juli 1958 den ersten Fall in seiner Klinik in Kiel.

Das Ausbreitungsbild der deutschen "Epidemie" zeigte genau den zeitlichen und räumlichen Verbreitungsmodus der Margarine.

Auch der Vergleich von Diapositiven, die gelegentlich der deutschen "Epidemie" von Patienten mit Hauterscheinungen gemacht wurden, wiesen eine mehr als zufällig vorkommende makroskopische Übereinstimmung der Krankheitsbilder auf. Man geht sicher nicht fehl in der Annahme, daß beide Krankheitsbilder sehr ähnlich, wenn nicht miteinander identisch sind. Graduelle Unterschiede in der Schwere des Krankheitsverlaufes konnten durch unterschiedliche Konzentrationen - 1 % in Deutschland; 2 % in Holland - des Emulgators in der ausgelieferten Margarine erklärt werden.

Die weiteren Untersuchungen lehrten aber, daß dadurch noch in keiner Weise eine Erklärung gewonnen war. Nach dem Abklingen der holländischen Erkrankungswelle war es naheliegend, zu versuchen, die Krankheit zu reproduzieren.

Freiwilligen Versuchspersonen wurden große Mengen der verdächtigen Margarine oral verabreicht. Es gelang nicht, die Krankheit wieder zu erzeugen (KÄRBER, SIMON). Durch diesen negativen Ausfall des Reproduktionsversuches wurden ernsthafte Zweifel an der Margarine-Hypothese der Erkrankung laut. Auf der anderen Seite bestand aber eine nicht übersehbare signifikante Korrelation zwischen dem Konsum und dem Verteilungsmodus der neuen Margarinesorte.

Die Ansichten der Untersucher differierten stark, und die Meinungen schieden sich in Vertreter der Margarine-Theorie und Vertreter anderer Hypothesen.

4) Die Ätiologie der holländischen Erkrankungen

a) Theorie des Erythem des 9. Tages (MALI, MALTEN und VAN NEER)

Die konstante Anwesenheit einer Purpura zusammen mit den in einigen Fällen vorkommenden Hautveränderungen vom Typus des Erythema exsudativum multiforme, das Enanthem und die hohen Temperaturen waren für die o.a. Autoren ein Grund, die Krankheit als ein Erythem des 9. Tages aufzufassen.

Von MILIAN (1929) ist das Erythem des 9. Tages als eine bekannte Komplikation, hauptsächlich bei der Salvarsan-, Nirvanol- und Mesantoin-Therapie beschrieben worden. Diese Krankheit gleicht der Serum-Krankheit, rezidiviert aber im Gegensatz zur ersteren nach erneuter Zufuhr des ätiologischen Agens nicht.

Der Unterschied beruht wahrscheinlich darauf, daß das Erythem des 9. Tages durch einfache chemische Stoffe (Haptene) hervorgerufen wird, die sich dann an Serumeiweiß binden, wodurch nur eine Fraktion des Spektrums von Antistoffen entsteht, die gewöhnlich durch parenterale Injektionen von fremden Seren hervorgerufen wird.

Als Arbeitshypothese wurde also angenommen, daß die "Margarinekrankheit" eine nicht rezidivierende Form der Serumkrankheit sei, entstanden als Folge der Bindung eines Haptens mit Serumeiweiß.

Auf Grund des klinischen Bildes dachten die Autoren an Albumine als Eiweißfraktion des Allergens; denn es ist bekannt, daß Rinderalbumin, parenteral zugeführt, nach einer ziemlich langen Latenzzeit (2 - 3 Wochen) diese Erscheinungen hervorruft.

Menschliches Gammaglobulin z.B. ruft dagegen in 5 - 10 Tagen ein vorwiegend urticarielles Exanthem hervor.

Bei der Untersuchung des Emulgators ME 18 richteten die Autoren daher ihre Aufmerksamkeit besonders auf Fraktionen des Emulgators mit stark eiweißbindender Aktivität.

Der Emulgator erwies sich dabei nicht als einheitliche Verbindung, sondern bestand aus einer Anzahl gleichartiger Stoffe, Isomeren, Anhydride usw.

Ein Bestandteil davon war ein Halbstearat der Maleinsäure, bei dessen Isolierung die mit dieser Aufgabe betraute Laborantin am Abend des 9. Tages nach Aufnahme der Arbeiten ein folliculäres Exanthem an den Armen und einige Tage später eine Dermatose bekam. Die weiteren Untersuchungen ergaben jedoch, daß dies leider nicht der gesuchte Faktor in der Margarine war.

Bei den folgenden Untersuchungen des Emulgators fiel die Aufmerksamkeit auf ein sogenanntes MA-Addukt, von dem erwartet werden mußte, daß es eine starke Aktivität zum Serumeiweiß aufwies. Es handelte sich um eine mit dem Glycerinmolekül veresterte Fettsäurekette von Ringstruktur, wobei anstelle der Maleinsäure im Emulgator hier eine Maleinsäureanhydridgruppe getreten ist.

Dies Addukt entsteht als Zwischenprodukt bei der Herstellung des Emulgators, bei welcher Maleinsäureanhydrid in die Fettsäureketten von isomerisiertem Sojaöl eingelagert und verestert wird, wobei die Anhydridstruktur verlorengeht.

Aus dieser Anhydridstruktur erklärt sich eine starke Bindungsfähigkeit für NH_2-Gruppen des Eiweiß.

Auch die elektrophoretische Untersuchung des mit Normalserum in Verbindung gebrachten MA-Adduktes ergab eine veränderte (längere) Laufgeschwindigkeit für die Albuminfraktion, so daß eine Albuminbindung im Vergleich zum Elektrophoresediagramm des gleichen Serums plus indifferenter Kontrollsubstanz wahrscheinlich schien. Als das wesentlichste Ergebnis dieser Arbeit muß angesehen werden, daß es mit der Prausnitz-Küstner'schen Probe gelang, bei einer Anzahl von Versuchspersonen nach zwei bis drei Wochen eine positive Reaktion in Form von Epitheloidzellgranulomen hervorzurufen, was von den Autoren als Beweis für vorhandene Antikörper gegen das MA-Addukt gewertet wird. Als Serum diente hierbei Serum von an der Margarinekrankheit erkrankten Personen. Antigen war das MA-Addukt.

Eine Reproduktion der Margarinekrankheit gelang den Autoren durch Fütterungsversuche an Ferkeln, die ebenfalls ca. 10 Tage nach Beginn der Fütterung mit Plantamargarine histologisch gleiche Papeln aufwiesen, die denen erkrankter Menschen ähnelten. Eine Erklärung, warum die Krankheit nach erneuter Zuführung des ätiologischen Agens nicht rezidiviert und warum sie erst nach einer Frist von ca. 10 Tagen auftritt, wird in einer aus vielen Einzelreferaten zusammengestellten Theorie dargelegt. Ob eine solch weite Entfernung vom Boden der gesicherten Erfahrung möglich ist, muß dahingestellt bleiben.

b) Delayed Type - Allergie (JANSEN, YOUNG und HEIJMANS)

Versuche zur Klärung der Ätiologie der Margarinekrankheit führ-

ten auch JANSEN u. Mitarbeiter durch.

Kratzproben bei Personen, die zuvor an der Margarinekrankheit gelitten hatten, ergaben, nachdem die Autoren die Grenzkonzentration des Emulgators an gesunden Personen ermittelt hatten, keine positiven Ausfälle.

Bei der Prausnitz-Küstner'schen Reaktion sahen auch diese Autoren - sogar an Kontrollstellen mit Normalserum (!) - einen positiven Ausfall in Form erythematöser Papeln, die danach in 10 Tagen vesiculär wurden.

Sie faßten diese Reaktion als eine delayed-type-reaction (Tuberkulintyp) auf und werteten das Ergebnis lediglich als Bestätigung für einen antigenen Charakter des Emulgators, mit dem ihnen eine intracutane Sensibilisierung der Probanden gelang. Die Morphologie der Effloreszenzen unterschied sich nach ihrer Meinung wesentlich vom Bild der ursprünglichen Margarinekrankheit. Außerdem wird darauf hingewiesen, daß es bei erneuter Zuführung des Antigens nicht gelang, die Krankheit an Freiwilligen zu reproduzieren, wogegen von der delayed-type-Allergie bekannt ist, daß sie bei erneuter Berührung mit dem Antigen so gut wie immer recidiviert.

c) Theorie der Aktivierung durch Streptokokken

Die gleichen Autoren wie unter b) genannt, bemerkten bei der Untersuchung von Personen, die an der Margarinekrankheit erkrankt waren, daß eine Reihe von ihnen an Rachenbeschwerden litt.

Es wurden Rachenabstriche bakteriologisch untersucht und der Antistreptolysintiter kontrolliert.

Bei 8 von 10 Personen wurden ein erhöhter Antistreptolysintiter festgestellt und aus dem Rachenabstrich Streptokokkus haemolyticus gezüchtet.

Es wird also zur Diskussion gestellt, ob durch den Emulgator eine Aktivierung von Streptokokken stattfand, die dann die übrigen Krankheitserscheinungen hervorrief.

Irgendwelche anderen Beweise für diese Theorie werden nicht geliefert.

d) Toxisch-allergisches Geschehen (GRELL)

In eigenen Untersuchungen an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen wird zu den Fragen einer gemischt toxisch-allergischen Reaktion Stellung genommen.

Diese Untersuchungen sind ausführlich in Teil (B) dieser Arbeit dargestellt.

e) Allergisches Geschehen

Nach Abschluß der eigenen Arbeiten erschien ein Beitrag von GRIEPENTROG, der sich ebenfalls mit dem Problem allergischer oder toxischer Veränderungen auseinandersetzt. Er sensibilisierte Meerschweinchen durch intrakutane Injektionen in die enthaarte Rückenhaut von 0,1 ml des zu testenden Stoffes an 10 aufeinanderfolgenden Tagen.

Zur Injektion wurden vom Emulgator 0,1 und 0,2 %ige Emulsionen in 2 bis 5 %igem Äthylalkohol und von den MA-Addukt-Verbindungen 0,1 %ige Emulsionen in 2 %igem Alkohol hergestellt.

In einer kleinen Versuchsreihe kam auch erhitzter Emulgator zur Anwendung und in einer anderen Reihe wurde der Emulgator mit anderen Lösungsmitteln kombiniert. Gleichzeitig wurden Versuche zur Aussonderung von Tieren mit primärer Reizwirkung auf den Emulgator gemacht.

Für die Frage der Allergisierung war dann nur die Gruppe von Tieren interessant, die keine oder nur eine schwache primäre Reizwirkung aufwies.

Zwei bis drei Wochen nach den letzten Injektionen wurde der Allergietest durch Einreiben in den Rücken von in der Regel 1 %igen Zubereitungen der Testsubstanzen in Erdnußöl durchgeführt.

Es ließen sich im homologen Allergietest (Retest) und im Kreuztest mit Maleinsäureanhydrid eindeutig allergische Reaktionen nachweisen.

Diese Reaktionen waren nach zwei bis drei Wochen reproduzierbar!

Die Versuche mit reinem Emulgator ergaben nur in einem geringen Grade einen positiven Ausfall, wogegen bei Anwendung von Maleinsäureanhydrid-Addukt ein wesentlich höherer Prozentsatz von Tieren reagierte.

An einer antigenen Potenz der MA-Addukt-Verbindung ist also nicht zu zweifeln (GRIEPENTROG).

Im Vergleich zur holländischen Krankheit fällt jedoch die Rezidivfreiheit beim Menschen auf.

Der Autor weist darauf hin, daß in diesem Zusammenhang bei Meerschweinchen durchgeführte Retests nach zwei bis drei Monaten auch nur noch schwach positiv ausfielen, so daß durchaus an eine schnelle Erschöpfung der Überempfindlichkeit zu denken ist. Auch der bevorzugte Befall des weiblichen Geschlechtes war bei Tieren nicht reproduzierbar, so daß GRIEPENTROG seine Versuchsergebnisse zunächst nur auf das Meerschweinchen selbst bezogen wissen will.

f) Erythema exsudativum multiforme - Theorie
(SIMONS u. VAN DER NEUT)

Von vielen Beobachtern wurde darauf hingewiesen, daß die Hauterscheinungen einen Erythema exsudativum multiforme-ähnlichen Charakter zeigten.

Der Ausdruck Erythema exsudativum multiforme ist jedoch in der Literatur kein einheitlicher Begriff. Im Jahre 1860 beschrieb V.HEBRA das klassische Bild.

Im Beginn der Erkrankung besteht oft eine leichte Erkältung. Die Krankheit zeigt recht charakteristische jahreszeitliche Gipfel (Frühjahr und Herbst). Eine besondere Geschlechtsdisposition besteht nicht. Es scheint, daß durchschnittlich mehr Jugendliche als Erwachsene erkrankten. Die Primäreffloreszenz ist ein roter Fleck, woraus sich unter seröser Durchtränkung des umliegenden Gewebes eine erhabene scheibchenförmige Efflureszenz bildet. Das Zentrum dieser Scheibchen sinkt dann ein und nimmt eine dunklere Farbe an. Es entsteht die für das Erythema exsudativum multiforme typische Kokardenform, deren Einzeleffloreszenzen später dann häufig zusammenfließen.

In anderen Verläufen kommt es zu einem mehr vesiculös oder bullösem Bild. Der Bläscheninhalt besteht dann aus einem serösen oder blutigen Exsudat.

Die Krankheit heilt mit einer Abflachung der Papeln und unter Abschuppung ab.

Bevorzugte Befallstellen sind Hand und Fußrücken sowie ihre Umgebung.

Ein Juckreiz wird bei dieser Krankheit nicht angegeben. Die Ätiologie des Exanthems liegt noch völlig im Dunklen.

Von diesem klassischen Bild des Erythema exsudativum multiforme oder dem Erythema exsudativum multiforme idiopathicum ist das Erythema exsudativum multiforme symptomaticum oder Erythema exsudativum multiforme-Syndrom abzutrennen. Diese Erkrankungsform geht mit Erscheinungsbildern einher, die in einzelnen Stadien ihres Verlaufs dem Erythema exsudativum multiforme

wohl gleichen, deshalb aber kein klassisches Erythema exsudativum multiforme (V.HEBRA) sind. Für diese symptomatische Form gibt es eine ganze Reihe möglicher Ursachen.

Bekannt sind toxische Einflüsse, durch enteral und parenteral aufgenommene Pharmaka, durch Bakterientoxine, auch Streptokokken- oder Tuberkuloseinfektionen werden angenommen (RUITER u. HAMMINGA). Ein wesentlicher Mangel besteht sicher darin, daß diese Krankheit nicht als ein ätiologischer, sondern nur als ein morphologischer Begriff definiert ist. Es kann also gesagt werden, daß eine Krankheit, die als Erythema exsudativum multiforme schlechthin bezeichnet wird, nach heutigem Sprachgebrauch keinen Schluß auf die symptomatische oder auf die idiopathische Form zuläßt.

SIMONS und van der NEUT bezeichnen die holländische Krankheit als Erythema exsudativum multiforme (ampliori sensu), sagen also ätiologisch nichts über die Krankheit aus, wobei sie aber die vom holländischen Gesundheitsministerium überzeugend und signifikant nachgewiesene Margarineursache nicht ausschliessen können.

Ihre Beweisführung besteht dann hauptsächlich in einer Entkräftung der Argumente anderer Autoren (PRAKKEN).

Als wesentliches Kriterium des Erythema exsudativums multiforme muß die Kokardenbildung angesehen werden, die teils fleckig teils papulös erfolgen kann.

Forscht man nun nach, ob es bei der holländischen Erkrankungsserie Argumente gibt, sie dem Krankheitsbild des Erythema exsudativum multiforme zuzuordnen, so fallen hauptsächlich folgende Unstimmigkeiten auf (HERMANNS):

a) Die holländische Krankheit tritt praktisch "epidemisch" auf und hält sich eigenartigerweise strikt an die Landesgrenzen, was vom Erythema exsudativum multiforme nicht bekannt ist.

b) Eine Geschlechtsdisposition ist vom Erythema exsudativum multiforme nicht bekannt. Bei der holländischen Krankheit erkrankten mehr Frauen als Männer.

c) Bei der Margarinekrankheit flossen die Effloreszenzen fast regelmäßig zu größeren Feldern zusammen, was beim Erythema exsudativum multiforme nicht üblich ist. Nur die wesentlich ernstere Form des Steven-Johnson-Syndroms zeigt einen derartigen Verlauf.

Es erscheint also mit SIMONS durchaus gerechtfertigt, die holländischen Erkrankungen als Erythema exsudativum multiforme (ampliori sensu) zu bezeichnen. Ätiologisch ist damit jedoch keinerlei Aussage gemacht.

(B) Eigene Untersuchungen

1) Testung von unerhitztem und erhitztem Margarineemulgator an freiwilligen Versuchspersonen, die 1958 an einem "unklaren Exanthem" erkrankt waren

a) Material: Margarineemulgator ME - 18

a) Unerhitzter, unverdünnter Emulgator

b) Emulgator, der im offenen Porzellantiegel für die Dauer von 2 - 3 Minuten auf offener Bunsenbrennerflamme unter Temperaturkontrolle mit einem Thermostaten auf 240° erhitzt wurde. Die Temperatur von 240° wurde von uns mit Hilfe eines Thermostaten als normale Brattemperatur beim Braten z.B. eines Fleischstückes ermittelt.

c) Glycerin als unspezifische Kontrollsubstanz.

Methodik:

Scratch-Test: 3 - 5 mm lange unblutige Kratzer in Art einer Pockenschutzimpfung auf der vorher mit Alkohol desinfizierten Volarseite des Unterarms. Es dienten a und b als Testsubstanzen, c als unspezifische Kontrollsubstanz.

Es wurde je ein Tropfen Substanz auf einem Hautkratzer aufgebracht und verrieben.

Die Ablesung des Testes erfolgte routinemäßig nach 30 Minuten, 2 Stunden und 24 Stunden. In einzelnen Fällen - wenn positive Ausfälle erfolgten - auch noch zu späteren Zeitpunkten.

In der Mehrzahl der Fälle fand vor und nach dem Versuch eine Eosinophilenzählung nach RANDOLPH statt.

Als Vorversuch führten wir bei 10 Personen, die 1958 nicht an einem Exanthema infectiosum variabile gelitten hatten, den

gleichen Test durch. Er ergab stets negative Resultate.

Der Test wurde dann bei 16 Personen durchgeführt, die 1958 an einem Exanthema infectiosum variabile gelitten hatten und von denen zwei 1959 nochmals an dem gleichen Leiden erkrankt waren.

Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte unter den Bedingungen des Doppelblindversuches.

b) Kasuistik

1) F.B., 28 Jahre, m.

Anamnese: 1958 Beginn des infectiösen variablen Exanthems an beiden Unterarmen. Innerhalb eines Tages Ausbreitung des Ausschlags, der aus flächenhaften, roten Flecken über den ganzen Körper bestand. Es bestand starker Juckreiz.

Dauer der Krankheit: etwa 5 Tage.

Therapie: Calcistin intravenös und Zinksalbe.

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Rama

Ergebnis des Scratch-Testes: Nach 1/2 Stunde und nach 24 Stunden keine spezifische Reaktion.

Eosinophilenzählung: vor dem Test: 6350 Leukozyten
225 Eosinophile
nach 24 Stunden: 5300 Leukozyten
225 Eosinophile

2) E.B., 34 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des variablen infektiösen Exanthems am Unterarm, starker Juckreiz. Dauer der Krankheit ca. 2 Tage.

Therapie: keine

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Gloria

Ergebnis des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine spezifische Reaktion.

3) R.F., 24 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems an den Armen, das innerhalb von 2 Tagen auf den ganzen Körper übergriff. Etwas geschwollene, rote Flecke, starker Juckreiz.

Dauer der Krankheit: etwa 8 Tage.

Therapie: Calcistin intravenös.

Frage nach Allergie: verneint. In der Familie keine Allergien bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Sanella

Ergebnis des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten keine Reaktion
Nach 24 Stunden an der Impfstelle mit erhitztem Emulgator leichte Reaktion (Rötung von 19 x 14 mm).

4) H.-J. H., 18 Jahre, m.

Anamnese: Beginn des infektiösen variablen Exanthems an beiden Armen. Der Ausschlag blieb auf die Arme beschränkt und bestand aus großen roten Flecken mit kleineren weißlichen Effloreszenzen, nicht nässend, stark juckend.

Dauer der Krankheit: 2 - 3 Wochen.

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Keine Verwertung von Margarine im Haushalt.

Ergebnis des Scratch-Testes:

11.10.: Auftragung der 3 Proben: nach 30 Min. keine spezifische Reaktion

12.10.: (nach 24 Std.) Rötung an der erhitzten Probe (etwa 11 mm breite Rötung). Neben der Rötung befinden sich 3 Knötchen in 10 mm Abstand von 1 mm Durchmesser.

22.10.: Die Versuchspersonen wegen starker Juckbeschwerden im Bereich der Impfstellen wieder zur Vorstellung. Die Rötung hat weiter zugenommen (14 x 18 mm). Im Bereich des Unterarmes haben sich weitere Knötchen gebildet, die in der Nähe der Impfstelle 2 - 3 mm, weiter entfernt 1 - 2 mm auseinanderstehen. Die Impfstellen, auf die der unerhitzte Emulgator bzw. das Glycerin aufgebracht wurden, sind reizlos. Die lokalen Erscheinungen werden von uns mit Soventol-Gelee behandelt

28.10.: Die Rötung hat weiter zugenommen, die Knötchen erstrecken sich bis auf den Oberarm, den extremitätennahen Thorax- und Halsbereich. Am Unterarm und an der Hand der anderen Seite treten ebenfalls kleine Knötchen (ca. 1 mm Durchmesser) im Abstand von etwa 1-2 cm auf. Gabe von Calcisti intravenös.

29.10.: Der Infiltrationszustand hat unter der Behandlung mit Soventol-Gelee etwas abgenommen. Die Knötchenbildung im Bereich des Armes der Ge-

genseite hat eher zugenommen, ebenfalls die Rötung im Bereich des Kratzers mit unerhitztem Emulgator (5 x 8 mm).

3.11.: Die Infiltration der Kratzwunden hat stark abgenommen, die Knötchen sind noch an beiden Armen zu sehen. Im Thorax- und im Halsbereich sind keine Knötchen mehr zu erkennen. Am Handrücken des Armes, an dem die Testung vorgenommen wurde, sind noch dichtstehende rötliche Knötchen im Abstand von 1 mm bis 1 cm von 1 mm Durchmesser zu erkennen. Weitere Behandlung mit Soventol-Gelee.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 6700 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 6300 Leukozyten
200 Eosinophile

5) K.H., 17 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems an Druckstellen am Hals, Handgelenken und Beinen. Zunächst nur rote, flächige Flecken, später kleine Bläschen.

Therapie: keine

Frage nach Margarinegenuß: Keine Verwendung von Margarine im Haushalt.

Ergebnisse des Scratch-Testes:

12.10.: Auftragung der 3 Proben
nach 30 Minuten keine Reaktion

13.10.: (nach 24 Stunden) Leichte Reaktion an der erhitzten Probe

17.10.: Stärkere Infiltration mit der erhitzten Probe

18.10.: Status idem wie 17.10.

20.10.: In der Umgebung des Kratzers mit erhitztem Emulgator treten vereinzelt kleine rötliche bis braune Knötchen von 1 mm Durchmesser auf. Behandlung mit Soventol-Gelee.

28.10.: Die Knötchen bedecken den gesamten Unterarm, volar und dorsal, Abstand 3 - 5 mm, Durchmesser 1 - 2 mm. Starker Juckreiz, starke Entzündung der Kratzstellen.

29.10.: Unter der Behandlung mit Soventol-Gelee deutliches Abklingen der Reaktion. Vereinzelt zeigen sich allerdings, auch auf dem Ober- und Unterarm der Gegenseite im Bereiche des Ellenbogengelenkes lokalisiert, nicht sehr dichtstehende Knötchen (Abstand 1 - 2 cm).

3.11.: Gute Rückbildung der Infiltration. Nur noch vereinzelt Knötchen. Weiterhin Behandlung mit Soventol-Gelee.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 7200 Leukozyten
375 Eosinophile
nach 24 Stunden: 5900 Leukozyten
100 Eosinophile
nach 8 Tagen: 7600 Leukozyten
375 Eosinophile

6) M.K., 16 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems mit einigen Effloreszenzen am Hals, die nicht sehr groß waren, von rötlicher Farbe, starker Juckreiz. Die Erscheinungen blieben auf den Hals beschränkt.

Dauer der Erkrankung: nicht mehr bekannt

Therapie: keine

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: ,
nach 30 Minuten keine spezifische Reaktion
nach 24 Stunden schwache Rötung an allen 3 Kratzstellen

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 6650 Leukozyten
100 Eosinophile
nach 24 Stunden: 8350 Leukozyten
125 Eosinophile

7) S.L., 19 Jahre, w.

Anamnese: Beginn des infektiösen Exanthems mit einer generalisierten Schwellung der Haut und rötlichen Effloreszenzen. Es haben Temperaturen von 39,8° bestanden. Ohnmachtsanfälle, starker Juckreiz.

Dauer der Erkrankung: 4 Wochen

Therapie: Antistin-Puder, Vitamin C, Bettruhe

Frage nach Allergien: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Frage nach Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes:

11.10.: (nach 30 Minuten) Deutliche 8 mm breite Rötung an der erhitzten Probe.

12.10.: (nach 24 Stunden) Schwach positive Reaktion an der erhitzten Probe.

22.10.: Deutliche positive Reaktion an der erhitzten Probe, schwache mögliche Schwellung, etwa 18 mm breit mit einzelnen Knötchen in der Umgebung. Die Schwellung soll in den Tagen davor noch stärker

gewesen sein.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 3550 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 5200 Leukozyten
50 Eosinophile

8) D.P., 21 Jahre, w.

Anamnese: Beginn des infektiösen variablen Exanthems an den Armen, rote Effloreszenzen, die aber nicht wesentlich erhaben waren. In der Folgezeit Ausbreitung auf den gesamten Körper.

Dauer der Erkrankung: 10 Tage

Therapie: keine

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine spezifische Reaktion.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 7850 Leukozyten
125 Eosinophile
nach 24 Stunden: 6300 Leukozyten
325 Eosinophile

9) H.P., 21 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems an der Innenseite der Unterarme, hauptsächlich in der Nähe der Gelenke bestanden kleine weißliche Bläschen, die sich später öffneten. Der Ausschlag blieb auf die Arme beschränkt.

Dauer der Erkrankung: 14 Tage

Therapie: Trockenpuder

Frage nach Allergie: Bromate und Aspirin

Margarinegenuß: Rama und Blauband

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten keine Reaktion

21.10.: Nach 24 Stunden leichte Rötung an der erhitzten Probe.

27.10.: Nach 6 Tagen starke lokale Reaktion an der erhitzten Probe. Schwellung der Haut und Entzündung der Kratzwunde, etwa 8 mm breite Rötung. Behandlung mit Soventol-Gelee.

3.11.: Starke Rötung an der erhitzten Probe, schwache Rötung an der unerhitzten Probe von ca. 11 mm Durchmesser. Mehrere etwa 2 cm entfernte Efflores-zenzen von 2 mm Durchmesser am Unterarm, vereinzelt am Oberarm. Die Knötchen sind von hellroter Farbe und jucken stark. Der Hausarzt behandelt den Ausschlag mit Scheroson-Salbe, Calcistin intravenös.

10) G.H., 33 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems am Handrücken, dann an den Armen, Beinen, Hals und Rumpf. Rötliche Schwellungen mit weißlichen Blasen und klebrigem Sekret. Übergreifen der Erscheinungen auf das Gesicht.

Dauer der Erkrankung: 4 Wochen

Therapie: Puder

Frage nach Allergie: gegen Fische und Metalle, mit denen sie während der Arbeit in Berührung kommt (Cu, Sn, Pb, Messing).

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten keine Reaktion
Nach 24 Stunden fragliche Reaktion an der erhitzten Probe (sehr leichte Rötung).

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 5700 Leukozyten
100 Eosinophile
nach 24 Stunden: 4800 Leukozyten
250 Eosinophile

11) J.R., 24 Jahre, m.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems im Gesicht, dann Übergreifen auf Hände und Füsse, brennesselähnlicher Ausschlag, nicht nässend.

Dauer der Krankheit: 4 - 5 Tage

Therapie: Puder

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Margarinegenuß: Gloria

Ergebnisse des Scratch-Testes:

21.10.: Nach 30 Minuten keine Reaktion
22.10.: Nach 24 Stunden keine Reaktion

31.10.: Starkes Jucken der Impfstellen, kleine Bläschen an der unerhitzten Probe.

1.11.: Mehrere Bläschen und Knötchen an der Radialseite des Unterarmes, die nach zwei bis drei Tagen wieder verschwanden.

3.11.: Unerhitzte Probe zeigt mittelstarke Rötung und Entzündung, etwa 5 mm breite Rötung, starkes Jucken, keine Bläschen. Behandlung mit Soventol-Gelee.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 5600 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 5300 Leukozyten
25 Eosinophile

12) C.Sch., 20 Jahre, m.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems an Hals, Gesicht, Händen und Rumpf mit einem masernähnlichen Ausschlag, der an Druck- und Scheuerstellen am dichtesten war.

Dauer der Erkrankung: 14 Tage

Therapie: keine

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine Reaktion.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 4700 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 3500 Leukozyten
75 Eosinophile

13) E.Sch., 28 Jahre, w.

Anamnese: 1958 Beginn des infektiösen variablen Exanthems am Unterarm und an den Händen. Der ganze Körper - bis auf das Gesicht - war von stark roten, dicht stehenden Flecken bedeckt, die leicht erhaben waren. Es bestanden Temperaturen von 38°. Nach 10 Tagen intensiver Rötung blieben etwa 3 - 4 Wochen lang noch vereinzelt stehende rote Flecken zurück.

Dauer der Erkrankung: 3 - 4 Wochen

Therapie: Calcistin intravenös, Gelee (Name unbekannt)

Frage nach Allergie: Leichter Heuschnupfen

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine spezifischen Reaktionen.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 7150 Leukozyten
25 Eosinophile
nach 24 Stunden: 7300 Leukozyten
125 Eosinophile

14) K.W., 10 Jahre, m.

Anamnese: 1958 infektiöses variables Exanthem als masernähnlicher Ausschlag über dem ganzen Körper.

Dauer der Erkrankung: 3 Wochen

Therapie: Krankenhausaufnahme

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Margarinegenuß: Sanella

Ergebnis des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine spezifischen Reaktionen.

15) E.W., 44 Jahre, w.

Anamnese: Zweimalige Erkrankung im November 1958 und Dezembe 1959. Beginn des infektiösen variablen Exanthems an den Unterarmen, Beinen, Rumpf, Gesäß, Hals und Gesicht, auch an den Handinnenflächen. Der Ausschl sah sonnenbrandartig aus und war mit kleinen Bläschen bedeckt. Das Exanthem war zusammenhängend übe dem ganzen Körper verteilt. Während der Erkrankung Kreislaufkollaps.

Dauer der Erkrankung: 1958: 3 - 4 Wochen
1959: eine Woche ohne allzu starken Juckreiz

Therapie: Puder

Frage nach Allergie: verneint. In der Familie keine allergischen Krankheiten bekannt.

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes:

24.10.: Nach 30 Minuten und nach 24 Stunden keine spezifischen Reaktionen.

4.11.: Lokale Reaktion an der erhitzten Probe. Schwellung der Haut und Rötung 5 mm breit, 10 mm lang.

11.11.: In der Umgebung dieser lokalen Rötung und Schwellung treten große rötliche Flecke auf, die in einem Umkreis von 5 cm von der Impfstelle aus in Abständen von 5 mm nachweisbar sind und an der übrigen Haut des gleichen Unterarms auch vereinzelt zu sehen sind.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 8350 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 7600 Leukozyten
75 Eosinophile

16) D.Z., 40 Jahre, w.

Anamnese: Zweimalige Erkrankungen im November 1958 und Dezember 1959.

1958: Beginn des infektiösen variablen Exanthems mit kleinen roten Flecken an Druckstellen des Unterarmes und des Halses. Danach generalisierte das Exanthem und zeigte stark geschwollene Quaddeln mit weißlichen Effloreszenzen. Es bestanden Temperaturen um 38 Grad.

1959: Beginn des Exanthems wieder an den Armen. Die Symptome waren ähnlich wie bei der Vorer-

krankung, allerdings nicht so stark.

Dauer der Erkrankung: 1958: 3 - 4 Wochen
1959: 2 Wochen

Therapie: Puder

Frage nach Allergie: verneint. Keine Allergien in der Familie bekannt.

Margarinegenuß: Rama

Ergebnisse des Scratch-Testes: Nach 30 Minuten zeigte sich bei der erhitzten Probe eine leichte Schwellung. Nach 24 Stunden waren alle drei Kratzer unauffällig.

Eosinophilenzählung: vor dem Versuch: 5300 Leukozyten
50 Eosinophile
nach 24 Stunden: 5450 Leukozyten
25 Eosinophile

c) Ergebnisse der Versuche

Wir führten bei 16 Personen, die 1958 an einem infektiösem variablen Exanthem erkrankt waren - zwei Versuchspersonen erkrankten 1959 nochmals mit einer ähnlichen Symptomatik - unter den Bedingungen des Doppelblindversuches einen Scratch-Test an der Volarseite des Unterarmes durch.

Es wurden auf drei unblutigen Kratzern drei verschiedene Substanzen aufgetragen:

a) unerhitzter Emulgator
b) erhitzter Emulgator
c) Glycerin als unspezifische Kontrollsubstanz

Sieben Personen zeigten eine positive Reaktion. Es handelte sich um lokale Rötungen und Schwellungen, die in einem Fall

nach 30 Minuten, im Durchschnitt nach 24 Stunden und in zwei Fällen erst nach 10 bis 11 Tagen auftraten. Die positiven Reaktionen traten bei sechs Personen an der Kratzstelle des erhitzten, einmal an der Kratzstelle des unerhitzten Emulgators auf. Außer der lokalen Rötung und Schwellung kam es in sechs Fällen zur Ausbildung von makulopapulösen Exanthemen in der Umgebung der Kratzstellen, die sich teilweise auf den gesamten Unterarm und bei einer Person auf beide Arme, Hals und Thorax ausbreiteten. Die Effloreszenzen juckten stark und erinnerten in ihrer Morphologie deutlich an die ersten Effloreszenzen der damaligen Erkrankung. Diese Exantheme traten bei einer Person nach 24 Stunden zusammen mit der lokalen Reaktion, bei den übrigen erst zwischen dem 8. und 18. Tag nach Durchführung des Hauttestes auf (siehe auch Tabelle).

Bei zwölf Personen wurden die Eosinophilen vor und nach dem Versuch gezählt. Acht Personen zeigten einen Anstieg - drei von diesen hatten positive Hautteste -, vier Personen ließen einen Anstieg vermissen - davon zwei mit positivem Hauttest -. Wegen der starken subjektiven Beschwerden, die bei einigen der freiwilligen Versuchspersonen nach der Testung auftraten (starkes Hautjucken, generalisiertes Exanthem), mußten wir die Versuche abbrechen, da weitere Versuche nicht zumutbar erschienen.

Zur weiteren Klärung der Ätiologie und des Entstehungsmodus der sogenannten Margarinekrankheit gingen wir daher auf Tierversuche zunächst an Meerschweinchen über.

2) Fütterungsversuche mit Planta-Margarine bei Meerschweinchen

a) Methodik

Eine Gruppe von 30 Meerschweinchen wurde zunächst 6 Wochen lang ohne besondere Maßnahmen beobachtet. Es zeigten sich in dieser Zeit keine besonderen Auffälligkeiten, insbesondere keine Hautveränderungen. Dann wurden die Tiere in 3 Gruppen

Scratch-Test mit Margarine-Emulgator

Alter in Jahren	G	Emulgator erhitzt	Emulgator unerhitzt	Zeit nach dem Hauttest bis zum Auftreten der Lokalraktion	Zeit nach dem Hauttest bis zum Auftreten der Knötchen	Eosinophile vor und nach dem Test: Anstieg	Abfall	unverändert	nicht untersucht
28	m.	-	-	-	-			+	
34	w.	-	-	-	-				+
24	w.	+	-	24 Std.	-				+
18	m.	+	-	24 Std.	24 Std.	+			
17	w.	+	-	24 Std.	8 Tage	+			
16	w.	(+)	(+)	24 Std.	-	+			
19	w.	+	-	30 Min.	9 Tage			+	
21	w.	-	-	-	-	+			
21	w.	+	(+)	24 Std.	15 Tage				+
33	w.	(+)	-	24 Std.	-	+			
24	m.	-	+	10 Tage	10 Tage		+		
20	m.	-	-	-	-	+			
28	w.	-	-	-	-	+			
10	m.	-	-	-	-				
44	w.	+	-	11 Tage	18 Tage	+			+
40	w.	(+)	-	30.Min.	-		+		

zu je 10 Meerschweinchen eingeteilt. Die Gruppe A erhielt täglich pro Tier 2 g unerhitzte Plantamargarine, die Gruppe B bekam täglich pro Tier 2 g erhitzte Plantamargarine, in der Gruppe C wurden täglich pro Tier 2 g erhitztes Speiseöl verabreicht, um eventuelle unspezifische Reaktionen der Tiere auf erhitzte Fette auszuschließen.

Die Fette wurden in der gleichen Weise erhitzt, wie es oben für den Emulgator angegeben wurde, und mit Mohrrüben vermischt gereicht.

In den Gruppen A und C zeigten sich keinerlei Veränderungen im Verhalten der Tiere und keine Hauterscheinungen.

In der Gruppe B bemerkten wir vom 4. Fütterungstage an eine auffallende Unruhe der Tiere, welche die Neigung hatten, sich gegenseitig zu kratzen und ihr Fell an den Stallwänden zu reiben.

Vom 5. Fütterungstage an wurde das Fell der Tiere glanzlos und struppig, es zeigten sich Rauhigkeiten der Haut und Kratzeffekte, die später sekundär vereiterten. Die Rückenhaut fühlte sich beim Darüberstreichen an, als wäre sie mit Kies überspritzt; es bildeten sich kleine höckerförmige Stellen, die beim Berühren offensichtlich schmerzhaft empfunden wurden.

Am 5. - 10. Fütterungstag wurden Hautexcisionen aus der Rückenhaut bei einzelnen Meerschweinchen durchgeführt, die bei histologischer Untersuchung folgende Ergebnisse brachten:

b) Ergebnisse

Unter der Oberfläche der Haut fand sich massenhaft seröseitriges Exsudat. In der tieferen Schicht der Lederhaut zeigte sich eine eitrige und einschmelzende Entzündung mit mehrfachen Perforationen durch die Haut. Das epidermale Epithel war teilweise zerstört.

Bei den Meerschweinchen, bei denen die Hautexcisionen erst am 9. bzw. 10 Fütterungstage ausgeführt wurden, ergaben sich die Zeichen einer chronischen eitrigen Entzündung, teilweise mit Einschmelzung, teilweise mit stark verfaserten Granulationen. Bei einem interkurrent verstorbenen Meerschweinchen der Gruppe B fand sich das Bild einer eitrigen Bronchitis und Bronchiolitis mit peribronchialen Pneumonien. An Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Hoden, Pankreas und den verschiedenen Darmteilen waren Besonderheiten nicht nachzuweisen. Das Knochenmark war sehr zellreich und in der Zellzusammensetzung unauffällig.

Es muß demnach als Todesursache eine eitrige Bronchiolitis mit peribronchialen Bronchopneumonien abgenommen werden. Für allergische Erscheinungen an den inneren Organen fand sich kein Anhalt.

Eine Deutung der Genese der Hautveränderungen bei diesen Tieren ist schwierig. Eine Stallinfektion ist auszuschließen, da sich die Tiere in verschiedenen Ställen befanden und vor Versuchsbeginn sechs Wochen unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden, ohne daß irgendwelche Erscheinungen an der Kutis auftraten. Wir nahmen daher an, daß es sich primär um durch die Margarine bedingte Hauterscheinungen gehandelt haben könnte, die sekundär durch Kratzen infiziert wurden. Hautexcisionen an gesunden Meerschweinchen der Gruppen A und C, die zur Kontrolle durchgeführt wurden, zeigten das Bild einer schmalen Epidermis mit Anhangsorganen und zellfreier, nicht ödematisierter Kutis und Subkutis.

Fünf Tage nach Aufhören der Fütterung mit erhitzter Plantamargarine klangen die Hauterscheinungen vollkommen ab, obwohl an den sonstigen Versuchsbedingungen nichts geändert wurde.

3) Intrakutantest bei sensibilisierten Meerschweinchen

a) Methodik

Fünf Monate nach Abschluß der zweiwöchigen Fütterungsversuche

wurde bei 20 Meerschweinchen der Gruppen A und B der Intrakutantest mit verschiedenen Konzentrationen des Margarineemulgators ME 18 durchgeführt.

Jeweils 5 Tiere wurden in verschiedene Ställe gesperrt. Zwei Tage vor dem Versuch wurde die Bauchhaut der Tiere mit einer elektrischen Schermaschine geschoren, um unspezifische Hautreaktionen zu vermeiden.

Der erhitzte Emulgator wurde in vier verschiedenen Konzentrationen 1 : 10; 1 : 100; 1 : 1000; 1 : 10000 intrakutan injiziert. Als Verdünnungsmittel diente Erdnußöl.

Die Kontrollproben wurden auch mit Erdnußöl durchgeführt. Je 5 Tiere eines Stalles wurden mit einem Emulgator gleicher Konzentration getestet.

b) Ergebnisse

Im Anschluß an die Injektion entnahmen wir in Abständen von 6, 18, 24, 36, 72 Stunden bei je einem Tier der einzelnen Gruppen Probeexcisionen:

1. Probeexcision nach 6 Stunden:
   Die Injektionsquaddel war noch gut zu erkennen, es bestanden keine Reaktionserscheinungen.
2. Probeexcision nach 18 Stunden:
   Keinerlei Reaktionserscheinungen.
3. Probeexcision nach 24 Stunden:
   Bei den Konzentrationen 1 : 10 und 1 : 100 zeigten sich an den Injektionsstellen leichte Rötungen.
4. Probeexcision nach 36 Stunden:
   Bei den Konzentrationen 1 : 10 und 1 : 100 zeigten sich stärkere Rötungen und Infiltrationen. Bei den Konzentrationen 1 : 1000 und 1 : 10000 waren jetzt auch leichte Rötungen erkennbar.

5. Probeexcision nach 72 Stunden:
   Alle Konzentrationen zeigten starke Reaktionserscheinungen in Form von Rötungen und Infiltrationen, wobei die Konzentrationen 1 : 10 und 1 : 100 bereits nekrotisch wurden. Die Injektionsstellen des Erdnußöls blieben bei allen Tieren reizlos.

Histologische Ergebnisse der einzelnen Probeexcisionen:

Probeexcision nach 6 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Die Gefäße sind blutleer. Es bestehen noch keine wesentlichen zelligen Infiltrationen und keine Ödeme.

Konzentration 1 : 100 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Die Gefäße sind blutleer. Es bestehen noch keine wesentlichen zelligen Infiltrationen und keine Ödeme.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Die Gefäße sind blutleer. Es bestehen noch keine wesentlichen zelligen Infiltrationen und keine Ödeme.

Konzentration 1 : 10000:
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Die Gefäße sind blutleer. Es bestehen noch keine wesentlichen zelligen Infiltrationen und keine Ödeme.

Probeexcision nach 18 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Corium ist ödematös aufgelockert. Es besteht ein subepitheliales Ödem. In der Subkutis zeigen sich zellige Infiltrationen, die überwiegend aus Granulozyten, auch Plasmazellen und vereinzelt Eosinophilen bestehen.

Konzentration 1 : 100 :
Das Corium ist ödematös aufgelockert. Es besteht ein subepitheliales Ödem. In der Subkutis zeigen sich diffus angeordnete zellige Infiltrationen, die vorwiegend aus Granulozyten, jedoch auch aus Plasmazellen und aus vereinzelten Eosinophilen bestehen.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Corium ist ödematös aufgelockert. Es besteht ein subepitheliales Ödem. In der Subkutis zeigen sich zellige Infiltrationen, die überwiegend aus Granulozyten, jedoch auch Plasmazellen und vereinzelt Eosinophilen bestehen.

Konzentration 1 : 10000 :
Das Corium ist ödematös aufgelockert. Es besteht ein subepitheliales Ödem. In der Subkutis zeigen sich zellige Infiltrationen, die überwiegend aus Granulozyten, auch Plasmazellen und vereinzelt Eosinophilen bestehen.

Probeexcision nach 24 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Corium ist noch stärker ödematös aufgelockert. Das Epithel ist angehoben. Es bestehen stärkere zellige Infiltrationen in der Subkutis.

Konzentration 1 : 100 :
Das Corium ist noch stärker ödematös aufgelockert. Das Epithel ist angehoben. Es bestehen stärkere zellige Infiltrationen in der Subkutis.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Corium ist noch stärker ödematös aufgelockert. Das Epithel ist angehoben. Es bestehen stärkere zellige Infiltrationen in der Subkutis.

Konzentration 1 : 10000 :
Das Corium ist noch stärker ödematös aufgelockert. Das Epithel ist angehoben. Es bestehen stärkere zellige Infiltrationen in

der Subkutis, besonders gegenüber der Einstichstelle. Hier befinden sich auch Nekrosen und phagozytierende, resorptive mehrkernige Riesenzellen.

Probeexcision nach 36 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Es zeigen sich von der Subkutis ins Corium wandernde zellige Infiltrationen und fibrilläre Verquellungen.

Konzentration 1 : 100 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Es zeigen sich von der Subkutis ins Corium wandernde zellige Infiltrationen. Die zelligen Infiltrationen sind nicht perivasculär sondern diffus angeordnet. Das Zentrum der Entzündung liegt gegenüber der Einstichstelle. In ihm befinden sich Nekrosen, phagozytierende, resorptive mehrkernige Riesenzellen. Verquellung der kollagenen Fasern.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Es bestehen zellige Infiltrationen, die von der Subkutis diffus in feinen Strängen in Corium wandern, nicht perivasculäre, vereinzelte Nekrosen und mehrkernige Riesenzellen. Verquellung der kollagenen Fasern.

Konzentration 1 : 10000 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Es bestehen zellige Infiltrationen, die von der Subkutis diffus in feinen Strängen ins Corium wandern. Verquellung der kollagenen Fasern.

Probeexcision nach 72 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Die zelligen Infiltrationen haben sich weiter verstärkt und reichen bis unter das Epithel. Es bestehen fibrilläre Verquellungen.

Konzentration 1 : 100 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Es bestehen zellige Infiltrationen, die sich weiter verstärkt haben und in feinen Strängen bis unter das Epithel ziehen. In der Subkutis finden sich Nekrosen und Riesenzellen sowie Verquellungen der Gefäßwände. Verquellung der kollagenen Fasern.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Die zelligen Infiltrate haben sich weiter verstärkt und ziehen bis unter das Epithel. Das Zentrum der zelligen Infiltrationen befindet sich gegenüber der Einstichstelle in der Subkutis. Fibrilläre Verquellungen.

Konzentration 1 : 10000 :
Das Corium ist stark ödematös aufgelockert. Die zelligen Infiltrationen haben sich weiter verstärkt und reichen bis unter das Epithel. Gegenüber der Einstichstelle in der Subkutis sind Nekrosen und phagozytierende mehrkernige Riesenzellen nachweisbar. Die Gefäßwände sind teilweise verquollen. Fibrilläre Verquellungen. Man kann von einem granulomatösen Prozeß im subkutanen Fettgewebe sprechen.

Um zu klären, ob diese histologischen Veränderungen toxisch oder allergisch bedingt sind, haben wir unsere Versuche in gleicher Weise bei nicht sensibilisierten Meerschweinchen wiederholt.

4) Intrakutantest an nicht sensibilisierten Meerschweinchen

a) Methodik

Jeweils 5 Tiere wurden in verschiedene Ställe gesperrt. Zwei Tage vor Versuchsbeginn Rasur der Bauchhaut.

Der erhitzte Emulgator wurde in vier verschiedenen Konzentrationen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000 intrakutan injiziert. Als Verdünnungsmittel diente Erdnußöl. Die Kontrollproben wurden ebenfalls mit Erdnußöl durchgeführt. Je 5 Tiere eines Stalles wurden mit einem Emulgator gleicher Konzentration getestet.

b) Ergebnisse

Es zeigten sich makroskopisch bei den Kontrollproben mit Erdnußöl keine Reaktionen.

Bei den Proben mit erhitztem Emulgator war in den Verdünnungen 1 : 10; 1 : 100; 1 : 1000 und 1 : 10000 nach 2,8 und 24 Stunden lediglich eine Quaddel und nach 36 und 48 Stunden eine Rötung im Bereich dieser Quaddel ohne Infiltration und ohne Nekrosen zu sehen.

Im Anschluß an die Injektion entnahmen wir in Abständen von 2, 8, 24, 36, 48 Stunden bei je einem Tier der einzelnen Gruppen Probeexcisionen.

Histologische Ergebnisse der einzelnen Probeexcisionen:

Probeexcision nach 2 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Es besteht kein Ödem und keine zellige Infiltration.

Konzentration 1 : 100 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Es besteht kein Ödem und keine zellige Infiltration.

Konzentration 1 : 1000 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Es besteht kein Ödem und keine zellige Infiltration.

Konzentration 1 : 10000 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Es besteht kein Ödem und keine zellige Infiltration.

Probeexcision nach 8 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Es besteht eine geringe diffuse zellige Infiltration im Corium und ein geringes Ödem.

Konzentration 1 : 100 :
Das Epithel an der Einstichstelle ist verletzt. Es besteht kein Ödem und keine wesentliche zellige Infiltration.

Konzentration 1 : 1000 :
Es findet sich ein geringes Ödem und geringfügige zellige Infiltrationen im Corium und in der Subkutis, die vorwiegend aus Granulozyten und Histiozyten, vereinzelten Plasmazellen bestehen. Eosinophile und Riesenzellen finden sich nicht.

Konzentration 1 : 10000:
Es besteht ein geringes Ödem und geringfügige zellige Infiltrationen, welche diffus angeordnet sind und bis unter das Epithel reichen.

Probeexcision nach 24 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Es finden sich mäßige diffuse Infiltrationen im Corium, ein mäßiges Ödem und geringe Verquellungen der Fibrillen.

Konzentration 1 : 100 :
Geringes Ödem, geringfügige zellige Infiltrationen im Corium und in der Subkutis.

Konzentration 1 : 1000 :
Stärkere zellige Infiltrate, welche herdförmig im Corium angeordnet sind und bis unter das Epithel reichen, während die Subkutis weniger stark betroffen ist. Mäßiges Ödem und fibrilläre Verquellung.

Konzentration 1 : 10000 :
Geringes Ödem und mäßige zellige Infiltrationen im Corium und in der Subkutis, fibrilläre Verquellung.

Probeexcision nach 36 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Mäßiges Ödem mit fibrinoiden Verquellungen und zelligen Infiltrationen, die vorwiegend in der Subkutis, weniger im Corium angeordnet sind. Sie bestehen vorwiegend aus Histiozyten und Granulozyten. Keine Eosinophilen.

Konzentration 1 : 100 :
Mäßige diffuse zellige Infiltration und mäßiges Ödem. Geringe fibrilläre Verquellung.

Konzentration 1 : 1000 :
Sehr starke zellige Infiltration in der Subkutis und stellenweise massenhaft Eosinophile! Deutliches Ödem und fibrilläre Verquellung.

Konzentration 1 : 10000 :
Ödem, Nekrosen und deutliche zellige Infiltration in Corium und Subkutis. Fibrilläre Verquellung.

Probeexcision nach 48 Stunden:

Konzentration 1 : 10 :
Zellige Infiltration in der Subkutis und im Corium, die im wesentlichen aus Granulozyten und Histiozyten besteht. Es finden sich keine Eosinophile und keine Riesenzellen.

Konzentration 1 : 100 :
Geringes Ödem und geringe bis mäßige diffuse zellige Infiltration in Corium und Subkutis. Geringe fibrilläre Verquellungen.

Konzentration 1 : 1000 :
Deutliche Infiltrate im Corium und in der Subkutis mit reichlich Eosinophilen und vereinzelten Riesenzellen. Deutliches Ödem und fibrilläre Verquellung.

Konzentration 1 : 10000 :
Deutliche diffuse zellige Infiltration in der Subkutis, die besonders gegenüber der Einstichstelle, weniger im Corium, bestehend aus vorwiegend Fibrozyten und Histiozyten, wogegen Eosinophile und Riesenzellen fehlen, lokalisiert ist. Deutliches Ödem und fibrilläre Verquellung.

Bei den Proben mit Erdnußöl zeigten sich an den Einstichstellen Nekrosen mit reaktiven zellulären Infiltrationen, während die übrigen Teile des Gewebes - im Gegensatz zu den Präparaten nach Injektion von erhitztem Emulgator - ein unauffälliges Aussehen aufwiesen.

Die intrakutane Injektion von erhitztem Emulgator führte somit zu Veränderungen, welche durch die alleinige intrakutane Injektion der Verdünnungsflüssigkeit Erdnußöl nicht zu erzielen waren.

Die Entscheidung darüber, auf welchen pathogenetischen Voraussetzungen diese Veränderungen beruhen, ist sehr schwierig. Gegen eine rein a l l e r g i s c h e G e n e s e spricht das Auftreten derselben Veränderungen - wenn auch in geringem Maße - bei nicht sensibilisierten Tieren.

Gegen eine rein t o x i s c h e G e n e s e spricht die Zunahme der morphologischen Veränderungen mit steigender Verdünnung des erhitzten Emulgators.

Eine reine F r e m d k ö r p e r w i r k u n g ist ebenfalls nicht anzunehmen, da wir diese dann auch bei der Injektion von Erdnußöl allein erwarten müßten.

Um zu prüfen, wie weit die bei den Meerschweinchen aufgetretenen Veränderungen toxisch bedingt sind, haben wir anschliessend Mäuseversuche durchgeführt. Bei der Maus kennen wir keine Antigen-Antikörper-Reaktionen, sie ist jedoch ein geeignetes Versuchstier für Toxizitätsprüfungen.

5) Toxizitätsprüfungen an Mäusen

a) Methodik

20 Mäuse wurden in 4 Gruppen zu je 5 Tieren eingeteilt und jede Gruppe in ein Mäuseglas getan.

Gruppe 1 erhielt je 1 ml Margarineemulgator, erhitzt und 1 : 10 mit Erdnußöl verdünnt intraperitoneal injiziert,

Gruppe 2 erhielt je 1 ml erhitzten 1 : 100 mit Erdnußöl verdünnten Emulgator intraperitoneal injiziert,

Gruppe 3 erhielt je 1 ml erhitzten 1 : 1000 mit Erdnußöl verdünnten Emulgator intraperitoneal injiziert,

Gruppe 4 erhielt je 1 ml unverdünntes Erdnußöl intraperitoneal injiziert.

Aus jeder Gruppe wurde nach einem Tag, zwei Tagen, drei Tagen, vier Tagen und fünfzehn Tagen je ein Tier getötet und seziert.

Die einzelnen Zeiträume werden in der Aufstellung mit a, b, c und d bezeichnet.

Es wurde besonders auf ein etwaiges Peritonealexsudat geachtet, dieses ausgestrichen und außerdem Leber, Nieren und Milz histologisch untersucht.

Ergebnisse:

Gruppe 1 (Emulgatorverdünnung 1 : 10):

1 a: Das erste Tier verstarb 7 Stunden nach der Injektion. Das Peritoneum war nicht spiegelnd glatt, sondern stumpf und mit Fibrin belegt. Mikroskopisch zeigten sich im Peritonealexsudat reichlich Leukozyten. In der Leber waren in den Leberläppchen Nekrosen nachweisbar, die von zelligen Infiltraten umgeben waren. Die Milz und die Nieren waren nicht krankhaft verändert.

1 b: Nach 2 Tagen getötet. Das Peritoneum war spiegelnd, es fand sich jedoch Peritonealexsudat, besonders subphrenisch und im Bereich des kleinen Beckens. Im Peritonealexsudat waren vereinzelt Leukozyten und Serosazellen nachweisbar. In der Leber fanden sich Nekrosen, im Bereich der Leberläppchen und in der Umgebung der Nekrosen zellige Infiltrationen. Milz und Nieren o.B.

1 c: Nach 3 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd, es war jedoch ein Peritonealexsudat nachweisbar, in welchem sich reichlich Leukozyten und Serosazellen fanden. In der Leber

waren Nekrosen nachweisbar, welche von zelligen Infiltraten umgeben waren. Die Leberveränderungen waren nicht perivasculär gelegen, sondern betrafen die Leberläppchen. Milz und Nieren o.B.

1 d: Nach 15 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd, im Peritonealexsudat reichlich Leukozyten. In den Leberläppchen Nekrosen, die von zelligen Infiltrationen umgeben waren. Milz und Nieren o.B.

Gruppe 2 (Emulgatorverdünnung 1 : 100):

2 a: Nach 1 Tag getötet. Peritoneum spiegelnd. Kein Peritonealexsudat. In der Leber einzelne, kleinere Nekrosen, die von zelligen Infiltraten umgeben waren im Bereich der Leberläppchen. Milz und Nieren o.B.

2 b: Nach 2 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd, es findet sich jedoch, besonders subphrenisch und im kleinen Becken, ein Peritonealexsudat, welches reichlich Leukozyten und vereinzelte Serosazellen enthält. Leber, Milz und Nieren o.B.

2 c: Nach 3 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat mäßig viel Leukozyten und vereinzelt Serosazellen. In der Leber vereinzelt kleinere Nekrosen im Bereich der Leberläppchen. Milz und Nieren o.B.

2 d: Nach 4 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Kein Peritonealexsudat. In der Leber im Bereich der Leberläppchen vereinzelt Nekrosen. Milz und Nieren o.B.

2 e: Spontan am 8. Tag gestorben. Peritoneum nicht spiegelnd, sondern stumpf und reichlich mit Fibrin belegt. Im Peritonealexsudat reichlich Leukozyten und einige Serosazellen. Leber, Milz und Nieren o.B.

Gruppe 3 (Emulgatorverdünnung 1 :1000):

3 a: Nach einem Tag getötet. Peritoneum spiegelnd, im Peritonealexsudat vorwiegend unresorbiertes Fett, vereinzelt

Leukozyten und Serosazellen. Leber, Milz und Nieren o.B.

3 b: Nach 2 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat im wesentlichen unresorbiertes Fett. Leber, Milz und Nieren o.B.

3 c: Nach 3 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat vereinzelt Leukozyten und Serosazellen. Leber, Milz und Nieren o.B.

3 d: Nach 4 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat vereinzelt Leukozyten und Serosazellen. Leber, Milz und Nieren o.B.

3 e: Nach 15 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat vereinzelt Leukozyten. Leber, Milz und Nieren o.B.

Gruppe 4 (Erdnußöl):

4 a: Nach 1 Tag getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat nur unresorbiertes Öl. Leber, Milz und Nieren o.B.

4 b: Nach 2 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat nur unresorbiertes Öl. Leber, Milz und Nieren o.B.

4 c: Nach 3 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat nur unresorbiertes Öl. Leber, Milz und Nieren o.B.

4 d: Nach 3 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat nur unresorbiertes Öl. Leber, Milz und Nieren o.B.

4 e: Nach 15 Tagen getötet. Peritoneum spiegelnd. Im Peritonealexsudat mehrere Leukozyten. Leber, Milz und Nieren o.B.

Unsere Untersuchungen ergeben, daß bei den Emulgatorverdünnungen 1 : 10 und 1 : 100 von je 5 Tieren ein Tier spontan an einer diffusen Peritonitis verstorben ist. Auch bei den übrigen Tieren dieser Gruppen waren bei der Sektion Zeichen einer mäßigen Peritonitis nachweisbar. Bei den Tieren, die die Emulgatorverdünnung 1 : 1000 eingespritzt bekamen, fanden sich nur geringe

Zeichen einer peritonealen Exsudation; bei den Tieren, die Erdnußöl erhielten, war in den ersten 4 Tagen intraperitoneal nur unresorbiertes Öl nachweisbar, lediglich bei dem nach 15 Tagen getöteten Tier ergaben sich Anzeichen für eine mäßige Peritonitis.

In der Leber waren bei sämtlichen Tieren der Gruppe 1 (Emulgatorverdünnung 1 : 10) deutliche Nekrosen mit perinekrotischer zellulärer Infiltration nachweisbar.

Bei der Gruppe 2 (Emulgatorverdünnung 1 : 100) zeigten sich dieselben Leberveränderungen, jedoch in wesentlich geringerem Ausmaß. Bei den Gruppen 3 (Emulgatorverdünnung 1 : 1000) und 4 (Erdnußöl) fanden sich keine Leberveränderungen.

An Milz und Nieren konnten bei keinem der Tiere pathologische Veränderungen nachgewiesen werden.

Wir müssen sowohl die Peritonitis, die bei 2 Tieren zum Tode geführt hat, als auch die Lebernekrosen als t o x i s c h e V e r ä n d e r u n g e n werten, die d u r c h d e n E m u l g a t o r bedingt sind. Für diese Ausnahme spricht auch die Abnahme der Leberveränderungen und der Peritonitiden mit steigender Verdünnung des Emulgators und das Fehlen dieser Veränderungen in der Erdnußölgruppe.

Zur Klärung einer evtl. allergischen Ätiologie dieser Erscheinungen wurden immunologische Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt.

6) Intrakutantest an sensibilisierten Kaninchen

a) Methodik

Vier Kaninchen bekamen 5 Tage lang 0,5 ml Emulgator 1 : 10 mit Erdnußöl verdünnt subkutan injiziert. Nach 2 Tagen Pause erfolgten nochmals 5 Tage lang dieselben Injektionen. Nach einer 14tägigen Pause wurde der Intrakutantest in der Form

durchgeführt, daß jedes Kaninchen in die rasierte Bauchhaut intrakutane Injektionen von je 0,1 ml der folgenden Stoffe erhielt:

I. Emulgatorverdünnung 1 : 10
II. Emulgatorverdünnung 1 : 100
III. Emulgatorverdünnung 1 : 1000
IV. Emulgatorverdünnung 1 : 10000
V. Reines Erdnußöl

Sämtliche Verdünnungen wurden mit Erdnußöl durchgeführt. Die Excision der Hautstücke erfolgte bei

Kaninchen A nach 24 Stunden
Kaninchen B nach 48 Stunden
Kaninchen C nach 72 Stunden
Kaninchen D nach 96 Stunden

Außerdem wurden bei allen Kaninchen normale Hautstücke excidiert

b) Ergebnisse

Die normalen Hautstücke zeigten bei allen Kaninchen ein unauffälliges Aussehen.

Probeexcision nach 24 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Starke zellige Infiltration im Bereich der Subkutis und des Coriums, die bis unter das Epithel reicht. Fibrilläre Verquellung und mäßiges Ödem.

Konzentration 1 : 100 :
Mäßige zellige Infiltration im Corium und in der Subkutis. Fibrilläre Verquellungen und deutliches Ödem.

Konzentration 1 : 1000 :
Sehr starke granulomartige zellige Infiltrationen in der Subkutis. Im Corium mehr diffuse Infiltrationen sowie fibrilläre Quellung und Ödem.

Konzentration 1 : 10000 :
Deutliche zelluläre Infiltration im Corium und in der Subkutis, die zum Teil auch subepithelial lokalisiert sind. Fibrilläre Verquellung und Ödem.

Reines Erdnußöl:
Mäßige zellige Infiltration in der Subkutis und subepithelial vor allem im Bereich der Einstichstelle.

Probeexcision nach 48 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Besonders in der Subkutis und subepithelial sehr starke zellige Infiltration, die teilweise granulomartigen Charakter hat. Quellung der Fasern und deutliches Ödem.

Konzentration 1 : 100 :
Sehr starke zelluläre Infiltration, besonders subepithelial und in der Subkutis. Fibrilläre Verquellung und Ödem.

Konzentration 1 : 1000 :
Mäßige diffuse Infiltration im Corium. Granulomartige Infiltration in der Subkutis. Fibrilläre Verquellung und Ödem.

Konzentration 1 : 10000 :
Deutliche diffuse zelluläre Infiltration in der Subkutis, im Corium und subepithelial. Fibrilläre Verquellung und Ödem.

Reines Erdnußöl:
Geringe zelluläre Infiltration in der Subkutis im Bereich der Einstichstelle.

Probeexcision nach 72 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Sehr starke zellige Infiltration mit deutlicher Granulombildung besonders subepithelial und in der Subkutis. Verquellung der Fasern.

Konzentration 1 : 100 :
In der Subkutis und im Corium, auch subepithelial, deutliche zellige Infiltration , die teilweise granulomartigen Charakter annimmt. Fibrilläre Verquellung und Ödem.

Konzentration 1 : 1000 :
Sehr starke Infiltrate subepithelial. Teilweise granulomartiger Charakter der Infiltrate im Corium und in der Subkutis. Fibrilläre Verquellung und deutliches Ödem.

Konzentration 1 : 10000 :
Vorwiegend in der Subkutis mäßige diffuse zellige Infiltration.

Reines Erdnußöl:
Kein verwertbarer krankhafter Befund.

Probeexcision nach 96 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Mäßige zellige Infiltration der Subkutis.

Konzentration 1 : 100 :
Sehr starke, teilweise granulomartige Infiltration besonders in der Subkutis, die teilweise auch perivasculär lokalisiert ist.

Konzentration 1 : 1000 :
Mäßige zelluläre Infiltration besonders in der Subkutis.

Konzentration 1 : 10000 :
Kein verwertbarer krankhafter Befund.

Reines Erdnußöl:
Kein verwertbarer krankhafter Befund.

Analoge Versuche wurden bei nichtsensibilisierten Kaninchen durchgeführt.

7) Intrakutantest bei nicht sensibilisierten Kaninchen

a) Methodik

Jedes Tier bekam in die rasierte Bauchhaut intrakutane Injektionen von je 0,1 ml der folgenden Stoffe:

I. Emulgatorverdünnung 1 : 10
II. Emulgatorverdünnung 1 : 100
III. Emulgatorverdünnung 1 : 1000
IV. Emulgatorverdünnung 1 : 10000
V. Reines Erdnußöl

Sämtliche Verdünnungen wurden mit Erdnußöl durchgeführt. Die Excision der Hautstücke erfolgte bei

Kaninchen A nach 24 Stunden
Kaninchen B nach 48 Stunden
Kaninchen C nach 72 Stunden
Kaninchen D nach 96 Stunden

b) Ergebnisse

Probeexcision nach 24 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Kein verwertbarer krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 100 :
An der Grenze von Corium und Subkutis geringfügige Infiltration und geringes Ödem.

Konzentration 1 : 1000 :
Kein verwertbarer krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 10000 :
Geringe Infiltration in der Subkutis und geringes Ödem.

Reines Erdnußöl:
Kein krankhafter Befund.

Probeexcision nach 48 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 100 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 1000:
Geringe Infiltration in der Subkutis und geringes Ödem.

Konzentration 1 : 10000 :
An der Grenze zwischen Corium und Subkutis vereinzelte Infiltrate und geringes Ödem.

Reines Erdnußöl:
Kein krankhafter Befund.

Probeexcision nach 72 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 100 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 1000 :
In der Subkutis deutliche Infiltration und mäßiges Ödem. Geringe fibrilläre Verquellung und geringe subepitheliale Infiltration.

Konzentration 1 : 10000 :
Geringe Infiltration subepithelial und in der Subkutis. Geringes Ödem.

Reines Erdnußöl:
Kein krankhafter Befund.

Probeexcision nach 96 Stunden

Konzentration 1 : 10 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 100 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 1000 :
Kein krankhafter Befund.

Konzentration 1 : 10000:
Kein krankhafter Befund.

Reines Erdnußöl:
Kein krankhafter Befund.

Aus diesen Ergebnissen ist zu erkennen, daß bei den sensibilisierten Kaninchen nach intrakutaner Injektion des Emulgators deutliche Hautreaktionen mit Ödem, fibrillärer Verquellung und zelligen Infiltrationen, welche teilweise granulomartigen Charakter haben, auftreten. Bei nicht sensibilisierten Kaninchen zeigen sich nur geringfügige zellige Infiltrationen und geringes Ödem bei einigen Präparaten nach Injektion der Emulgatorverdünnung 1 : 100 bis 1 : 10000.

Es treten somit deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe der sensibilisierten und der Gruppe der nicht sensibilisierten Kaninchen auf.

8) Versuch eines Antikörpernachweises im Kaninchenserum

Außerdem wurde von allen sensibilisierten Kaninchen zum Zeitpunkt des Intrakutantestes Serum abgenommen und der Versuch eines Antikörpernachweises im Kaninchenserum angestellt.

Als Antigen kam Emulgator in den Verdünnungen 1 : 10 und 1 : 100, als Antiserum 1 : 10 verdünntes Kaninchenserum zur Anwendung. Es wurde eine Verdünnungsreihe des Kaninchenserums mit 0,9 %iger NaCl-Lösung für die Verdünnung 1 : 10 bis 1 : 512 hergestellt und zu je 0,5 ml Antiserumverdünnung 0,5 ml Emulgatorverdünnung zugegeben. Zwischen dem Antiserum und der Emulgatorschicht bildete sich nach 12 Stunden Aufenthalt im Brutschrank bei den höheren Antiserumkonzentrationen eine hautartige Schicht. Die

Sensibilisierte Kaninchen

Serumverdünnung	10	20	40	80	160	320
Antigenverd.						
1 : 10	++	+	+	±	ø	ø
I						
1 : 100	+	+	+	±	±	ø
1 : 10	++	+	+	+	ø	ø
II						
1 : 100	+	+	+	+	±	ø
1 : 10	++	+	+	+	ø	ø
III						
1 : 100	+	+	+	+	+	±
1 : 10	+++	+	+	±	ø	ø
IV						
1 : 100	+	+	+	+	±	ø

Nicht sensibilisierte Kaninchen

Serumverdünnung	5	10	20	40	80	160	320
37°							
I							
Antigenverd.							
1 : 10	+	+	ø	ø	ø	ø	ø
(Negativserum)							
1 : 100	+	+	ø	ø	ø	ø	ø
II							
Antigenverd.							
1 : 10	+	+	ø	ø	ø	ø	ø
(Negativserum)							
1 : 100	+	+	ø	ø	ø	ø	ø
58°							
I							
1 : 10	+	+	+	+	+	+	ø
1 : 100	+	+	+	+	ø	ø	ø
II							
1 : 10	+	+	±	+	ø	ø	ø
1 : 100	+	+	±	ø	ø	ø	ø

Kontrollen mit Serum und NaCl sowie mit Emulgator und NaCl verliefen negativ.

Gleichartige Versuche bei nicht sensibilisierten Kaninchen zeigten ähnliche Ergebnisse, so daß die Reaktion nicht als spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion gedeutet werden kann.

Die Versuchsergebnisse sind Tabelle S. 66 zu entnehmen.

Herrn Professor Dr. Maßhoff danken wir an dieser Stelle für die freundliche Beratung bei der Auswertung der histologischen Präparate.

(C) Schlußfolgerungen

Das klinische Bild, der Verlauf und die Epidemiologie der im Jahre 1958 in Deutschland aufgetretenen sogenannten Bläschenkrankheit und der holländischen Exanthemkrankheit 1960 (Margarinekrankheit) weisen darauf hin, daß es sich um identische Erkrankungen gehandelt hat.

Zur Erklärung der Ätiologie dieser "Epidemien" sind verschiedene Theorien aufgestellt worden.

Es wurde im wesentlichen eine Virushypothese (Erythema infectiosum, ECHO-Virusinfektion) und eine toxisch-allergische bzw. nur toxische oder nur allergische Genese (Erythem des 9. Tages, delayed-type-Allergie etc.) diskutiert.

Das klinische Bild des Erythema infectiosum (Ringelröteln) ist klar definiert.

Die Bläschenkrankheit weicht in folgenden Punkten eindeutig vom Erythema infectiosum ab:

1) Starker Juckreiz,
2) häufiger Befall des Munddreiecks,
3) Polymorphie des Exanthems, das scarlatiniform, morbilliform, rubeoliform, vesikulös, bullös und Erythema-exsudativum-multiforme-ähnlich geschildert wurde,
4) Plantares et Palmares waren mitbefallen,
5) größere geographische Ausbreitung in Form einer "Epidemie",
6) höhere Befallsquote des Erwachsenenalters.

Weiterhin sei erwähnt, daß es in keinem Fall gelang, das Virus des Erythema infectiosum, das von WERNER isoliert wurde, nachzuweisen.

Andere Virusnachweise sind für eine Virushypothese nicht überzeugend. Es wurden in einigen Fällen ECHO-Viren isoliert. Dem Nachweis von ECHO-Viren kommt jedoch nur wenig Beweiskraft zu; denn es handelt sich um Virustypen, die durchaus auch unter physiologischen Bedingungen im Darm gefunden werden.

Auch das Zusammenwirken einer Virusinfektion mit toxisch-allergischen Einflüssen aus dem Emulgator wurde erwähnt. Die Aufstellung einer brauchbaren Hypothese oder eine Beweisführung ist aber nicht gelungen.

Am wahrscheinlichsten erscheint nach der Literatur und nach unseren eigenen Arbeiten die Annahme einer toxisch-allergischen Genese.

Wir konnten im Mäuseversuch - wobei wir voraussetzten, daß allergisch-hyperergische Reaktionen in der Mäusephysiologie nicht bekannt sind - eindeutig nachweisen, daß mit sinkender Konzentration des intraperitoneal applizierten Emulgators die Toxizität der Substanz nachließ.

Am Meerschweinchen und Kaninchen gelang es uns, sowohl bei sensibilisierten als auch bei nicht sensibilisierten Tieren Hautreaktionen zu erzeugen, die bei den sensibilisierten Tieren - besonders im Kaninchenversuch - stark ausgeprägt waren.

Die Tatsache, daß bei nicht sensibilisierten Tieren überhaupt Hautreaktionen auftraten, deuteten wir als Beweis für eine toxische Potenz des Emulgators. Da die Reaktionen aber bei zuvor sensibilisierten Tieren wesentlich stärker ausfielen, mußten wir auch eine allergisch wirkende Komponente im Emulgator annehmen. Für eine allergische Wirkung sprach auch die Unabhängigkeit zwischen Dosis (Konzentration des Emulgators) und der Reaktionsbereitschaft.

In der Arbeit von GRIEPENTROG glauben wir eine Bestätigung

unserer Ansicht zu finden, daß im Emulgator eine allergische Komponente wirksam ist; denn in seinen sehr sorgfältig angelegten Versuchen wurde der Nachweis für eine allergische Wirkung - zumindest beim Meerschweinchen - eindeutig geführt.

Wir nehmen also an, daß es sich bei beiden Krankheiten um eine allergisch-toxische Reaktion auf den der Margarine zugesetzten Emulgator handelte.

Für den genauen Reaktionsmechanismus bestehen zur Zeit noch keine exakten Erklärungen.

Bei unseren Intrakutantesten war die Reaktion frühestens nach 24 Stunden positiv, was für eine Reaktion vom verzögerten Typ (zellständige Antikörper) spräche.

Einige Patienten zeigten nach ca. 9 Tagen an den betreffenden Extremitäten stark juckende Exantheme, die der Grundkrankheit sehr ähnlich sahen.

Diese Reaktionen will JANSEN als eine durch den Intrakutantest erreichte Sensibilisierung aufgefaßt wissen.

Diese Sensibilisierung bewiese dann jedoch auf jeden Fall auch eine antigene Potenz des Emulgators, womit aber noch nicht erklärt ist, wie diese antigenen Eigenschaften bei peroraler Aufnahme des Emulgators zur Wirkung kommen.

Hier bietet sich die Hypothese von MALI und Mitarbeitern an, die ein Erythem des 9. Tages annehmen, wie es von MILIAN (1929) bei der Salvarsantherapie der Lues beschrieben wurde.

Aus all diesen Arbeiten geht hervor, daß eine definitive Klärung dieser Krankheitsätiologie aus dem vorliegenden Untersuchungsmaterial nicht möglich erscheint. Sollte einmal eine Wiederholung der Erkrankung auftreten, könnten die Forschungen vom heutigen Standpunkte aus fortgesetzt werden.

Zusammenfassung

Nach einer Literaturübersicht wird über eigene Versuche zur Klärung der Ätiologie der 1958 in Deutschland und 1960 in Holland aufgetretenen exanthematischen Erkrankungen berichtet. Mit dem als ätiologisches Agens angeschuldigten Margarineemulgator wurden zunächst an 16 Versuchspersonen Scratchteste durchgeführt, wobei in 7 Fällen nach 24 Stunden positive Reaktionen, die sich in einigen Fällen nach ca. 9 Tagen noch verstärkten, auftraten.

Die Teste wurden mit erhitztem und unerhitztem Emulgator angestellt.

Anschließend wurden Fütterungsversuche mit erhitztem und unerhitztem Emulgator bei Meerschweinchen und Kaninchen durchgeführt. Intrakutanteste mit Emulgator bei sensibilisierten und nicht sensibilisierten Tieren brachten in beiden Gruppen positive Ergebnisse.

Entnommene Hautproben wurden histologisch untersucht und zeigten sowohl bei sensibilisierten als auch - in geringerem Maße - bei nicht sensibilisierten Tieren pathologische Veränderungen.

Eine Toxizitätsprüfung des Emulgators erfolgte durch Intraperitonealapplikation bei Mäusen, wobei eine deutlich positive, dosisabhängige Reaktion gesehen wurde.

Die Wirkung des Emulgators - vornehmlich der erhitzten Fraktion - muß daher als ein gemischt toxischer und allergischer Mechanismus angesehen werden.

Eine definitive Klärung dieser Fragen schien nicht möglich. Die möglichen Mechanismen werden an Hand der Literatur diskutiert.

(D) Literaturverzeichnis

1) ALEXANDER, M.:
Beobachtungen bei der diesjährigen Epidemie eines infektiösen polymorphen Erythems.
Ärztl. Wschr. 14(1959):28

2) ALEXANDER M.:
Erythema infectiosum oder ECHO-Exanthem?
Nachtrag zur Epidemie im Herbst 1958.
Ärztl. Wschr. 14(1959):655

3) ALEXANDER, M. und J. GRELL:
Vorläufige Mitteilungen über Hauttestungen (Scratch-Test) mit Margarineemulgator.
Der Hautarzt 12(1961):459

4) ALEXANDER, M. und J. GRELL:
Tierexperimenteller Beitrag zur sogenannten Margarinekrankheit.
Arch. f. Hyg. u. Bakt. 147(1963):147

5) BONK, G.:
"Bläschenkrankheit" und "Margarinekrankheit"
Rheinisches Ärzteblatt 14(1960):529

6) BOULARD, P. et R. PIERRE:
Le Mégalérythème Epidémique (Erythema infectiosum ou 5e maladie)
Sem. Hôp. Paris 1953:4059

7) BRUGSCH, H.:
Das polymorphe akute Erythem im Kindesalter.
Medizinische 51(1958):2108

8) ENDERS-RUCKLE, G.:
Enteroviren als mutmaßliche Ursache der sogenannten Bläschenkrankheit.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 76:389

9) ENDERS-RUCKLE, G., H.J. HEITE und R. SIEGERT:
Klinische und virologische Studie über das akute epidemische Exanthem (sog. Bläschenkrankheit).
Münch. med. Wschr. 101(1959):490, 1213

10) FEILCHENFELD, L.:
Erythema simplex marginatum.
Dtsch. Med. Wschr. (1902):596

11) GANS,O.:
Frankfurter Dermatolog. Vereinigung, Sitzung vom 12.11.1958
Dermatolog. Wschr. 140(1959):806

12) GANS, O.:
Zur Klinik der sogenannten Bläschenkrankheit.
Klin. Wschr. 37(1959):46

13) GLANZMANN, E.:
Handbuch der Inn. Medizin, Band 1,1; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952, S. 252

14) GOTTRON, H.A.:
Diskussion zu Meyer-Rohn, J.
Nordwestdeutsche u. Hamburger Dermatolog. Gesellsch.

15) GRIEPENTROG, F.:
Allergieversuche am Tier zur Ätiologie der sogenannten Margarinekrankheit.
Deutsches Med. Journal 14(1963):9

16) GRIEPENTROG, F.:
Allergiewirkung oder immunologische Adjuvanswirkung in der Ätiologie der sogenannten Margarinekrankheit.
Med. u. Ernährung 4(1963):52

17) GRIMMER, H.:
Erythema infectiosum.
Ztschr. f. Haut- u. Geschlechtskr. XXVI(1959):1

18) GRIMMER, H. und A. JOSEPH:
An Epidemie of Infectious Erythema in Germany
A.M.A. Arch. of Dermatology 80(1959):3, 73, 283

19) HAENSCH, R. und W. BLAICH:
Klinische Merkmale des Erythema infectiosum
Ztschr. f. Haut- und Geschlechtskr. XXVII(1959):65

20) HEITE, H.J.:
Derm. Vereinigung Frankfurt/M. Sitzung am 11.11.1958

21) HERMANS, E.:
Enkele aspecten van de margarineziekte
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 104(1960):2157

22) HUISMAN, D., H.DOEGLAS, L. BUREMA, E. HERMANS:
Epidemiologische opsporing en klinische beeld van de ziekte ontstaan na het gebruik von Planta-margarine.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 104(1960):1828

23) JANSEN, L. H., E. YOUNG und H.H. HEIJMANS:
Enkele onderzoekingen naar aanleiding van de zg. Planta-ziekte.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 104(1960):2163

24) JANSEN, L.H. und E. YOUNG:
Vorläufige Mitteilungen über Hauttestungen (Scratch-Test) mit Margarine-Emulgator. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von M.ALEXANDER und J.GRELL.
Der Hautarzt 14(1963):30

25) JANSON, P.:
Was ist richtig: Erythema infectiosum oder Bläschenkrankheit oder Exanthema infectiosum variabile.
Hippokrates 30(1959):149

26) KIMMIG, J., B. ROHDE und J. HAGENOW:
Zur Ätiologie eines epidemisch aufgetretenen, infektiösen Exanthems, sogenannte Kieler, Osnabrücker oder Bläschen-Krankheit.
(Isolierung eines vermehrungsfähigen Agens mit cytopathogenem Effekt in der Gewebekultur).
Klin. Wschr. 37(1959):12

27) KLEINSCHMIDT, H.:
Erythema infectiosum.
Landarzt 35(1959):120

28) KLINGE, F.:
Die Pathologie der Impfschäden
Virch. Arch. path. Anatomie 89(1944):313

29) KLINGE, F. und H.G. FASSBENDER:
Pathologische Anatomie der experimentellen Grundlagen.
In K. HANSEN, Allergie, Thieme, Stuttgart 1957

30) KORTING, G.W.:
Das bisher bekannte Bild des Erythema infectiosum und die jetzige exanthematische Pandemie.
Medizinische 50(1958):2064

31) KUNZFELD, M.:
Beitrag zum Erythema infectiosum
Ztschr. Haut- und Geschlechtskr. XXVI(1959):138

32) MALI, J.W.H., K.E. MALTEN und F.C.J. VAN NEER:
Etiologie en pathogenese van de margarine-ziekte.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 105(1961):801

33) MARCHIONINI, A. und TH. NASEMANN:
Epidemisches Auftreten einer exanthematischen Infektionskrankheit.
Münch. Med. Wschr. 100(1958):1871

34) MEYER-ROHN, J.:
Nordwestdtsch. und Hamburger Dermatolog. Ges.14.11.1959

35) MÜLLER, F. und A. COLLI:
Das ECHO-Virusexanthem.
Dtsch. Med. Wschr. 84(1959):1053

36) MUNK, K.:
Über den Erreger der infektiösen Exanthem-Krankheit.
Münch. Med. Wschr. 101(1959):179

37) MUNK, K. und TH. NASEMANN:
Untersuchungen über die Ätiologie der in Süddeutschland beobachteten Fälle des variablen infektiösen Exanthem.
Isolierung eines ECHO-Virus.
Klin. Wschr. 37(1959):370

38) MUNTENDAM, P.:
Sociaal-Geneeskundige aspecten von de margarine-ziekte.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 105(1961):797

39) NASEMANN, TH. und J. WOLF:
Zur Ätiologie und Klinik der ECHO-Virusexantheme.
Der Hautarzt 10(1959):289

40) OCHSENIUS, K.:
Über Erythema infectiosum
Münch. Med. Wschr. (1917):838

41) PASCHKE, R.:
Beobachtungen bei der Bläschenkrankheit (Erythema infectiosum) in einer Landpraxis.
Med. Klin. 54(1959):135

42) PLÜCKTHUHN, H.:
Handbuch der Kinderheilkunde, Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963, V. Bd., S. 203 ff.

43) PRAKKEN, J.:
De Planta-ziekte.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 104(1960):2153

44) REITH, J.F.:
Planta disease in toxicology.
Pharm. Weekbl. 96(1961):125

45) ROHDE, B. und H. LENNARTZ:
Untersuchungen über die Ätiologie des Exanthema infectiosum variabile.
Dtsch. Med. Wschr. 85(1960):389

46) RUITER, M.
Een epidemische, exanthematische ziekte ("blaasjesziekte") in Centraal Europa.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 103(1959):50

47) RUITER, M. und H. HAMMINGA:
Erythema exsudativum multiforme.
Dermatologica 107(1953):418

48) SCHIRREN, C.C. und B.ROHDE:
Über eine exanthematische Infektionskrankheit in Kiel und Umgebung.
Med. Klin. 53(1958):2053

49) SCHREINER, K.:
Über Milians "Erythem des 9. Tages".
Arch. Derm. Syph. 167(1932):94

50) SCHREUS, H.T.:
Erythema infectiosum (Megalerythema epidemicum); Epidemie in Westdeutschland.
Dtsch. Med. Wschr. 83(1958):2165

51) SCHREUS, H.T. und E. HEINISCH:
Megalerythema epidemicum
Schw. Med. Wschr. 89(1959):584

52) SIMONS, R. D. G. PH.:
De zg. Planta-ziekte.
Geneesk. Gids 38(1961):417, 433, 466, 511, 529

53) SIMONS, R. D. G. PH.:
Die sogenannte Margarinekrankheit in den Niederlanden.
Dtsch. Med. Wschr. 87(1962):1563

54) SIMONS, R. D. G. PH. und G. M. van der NEUT:
Het experimentum crucis bij de zg. margarine-ziekte.
Geneesk. Gids 38(1961):2

55) STREMPEL, L.:
Betrachtungen zur Symptomatologie und Pathogenese des Erythema exsudativum multiforme.
Der Hautarzt 10(1959):501

56) TELLER, H. und H. KRÜGER:
Über die Erythema infectiosum-Epidemie 1958 in West-Berlin.
Berl. Med. 10(1959):14

57) TRÜB, U. und J. POSCH:
Die Erythema infectiosum-(Exanthema infectiosum variabile) Pandemie 1958
Med. Mschr. 14(1960):149

58) TRÜB, U., J. POSCH und W. LAFORET:
Ergebnisse epidemiestatistischer Erhebungen über die Erythema infectiosum-Pandemie 1958 im Land Nordrhein-Westfalen.
Zschr. f. Haut- u. Geschlechtskr. 27(1959):77

59) TSCHAMER, A.:
Über örtliche Röteln.
Jb. Kinderheilk. 29(1889):372

60) VELTMANN, G.:
Über die Blutbildveränderungen des Erythema infectiosum, infektiöses, polymorphes bzw. variables Exanthem 1958.
Med. Welt (1960):530

61) WERNER, G.H.:
Erythema infectiosum.
Klin. Wschr. 36(1958):49

62) Mitteilungen aus dem Bundesgesundheitsamt:
Zur Erythema infectiosum Epidemie.
Bundesgesundheitsblatt 2(1959):9-10

Frau Priv.-Doz. Dr. M. Alexander danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die Förderung und den vielfachen Rat bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Lebenslauf

Am 26. Juli 1936 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Erich Grell und seiner Ehefrau Wilhelmine Grell geb. Kneißler geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Berlin und in Markneukirchen/Sa. sowie dem Besuch der Oberschule in Berlin, legte ich im Jahre 1956 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1956 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität. Hier bestand ich im Jahre 1959 die ärztliche Vorprüfung und setzte das klinische Studium in Berlin und an der Medizinischen Akademie Düsseldorf fort.

Nach bestandenem Staatsexamen im März 1963 arbeitete ich an verschiedenen Städtischen Kliniken und der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität in Berlin als Medizinalassistent. Die Bestallung als Arzt erhielt ich im April 1965 und bin seitdem an der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses Britz unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Teller als Assistent tätig.